

Aus dem II. Anatomischen Institut der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. Willy Schwarz

ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNG der PEYER'SCHEN PLAQUES BEI DER RATTE

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Würde eines Dr. rer. nat.

vorgelegt

dem Fachbereich Biologie der Freien Universität Berlin

von

Serm Sak Sethavanich

aus Phichit/Thailand

1972

**ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE
UNTERSUCHUNG
der PEYER'SCHEN PLAQUES
BEI DER RATTE**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Würde eines Dr. rer. nat.

vorgelegt

dem Fachbereich Biologie der Freien Universität Berlin

von

Sermsak Sethavanich

aus Pichit/Thailand

1. Referent: Prof. Dr. H. -J. Merker
2. Referent: Prof. Dr. K. Urich
3. Referent: Prof. Dr. G. Kümmel

Tag der Promotion: 14. August 1972



"Gedruckt mit Unterstützung des Deutschen Akademischen
Austauschdienstes"!

Gedruckt mit Genehmigung des Biologischen Fachbereiches
der Freien Universität Berlin

Einleitung

Die Feinstruktur der lymphoretikulären und lymphoepithelialen Gewebe wurde an verschiedenen Lokalisationen und bei verschiedenen Tieren häufig und auch unter experimentellen und pathologischen Bedingungen elektronenmikroskopisch bearbeitet. Das normale elektronenmikroskopische Bild des Lymphknotens kennen wir aus den Arbeiten von SORENSEN (1960), HAN (1961), CLARK (1962), MOE (1964), MOVAT u. FERNANDO (1964,1965), COSSEL 1965), MORI et al. (1969, 1971), STOLPMANN (1969). Die Milz wurde von STOECKENIUS (1958), GALINDO u. IMAEDA (1962), MOVAT u. FERNANDO (1964,1965), HIRASAWA u. TOKUHIRO (1970) und der Thymus von CLARK (1963), HOSHINO (1963), GAUDECKER u. HINRICHSEN (1965) eingehend beschrieben.

Über die Feinstruktur der lymphoepithelialen Gewebe im Bereich der Tonsilla palatina wurde von MÖLLER-HERMELINK u. CAESAR (1969) sowie OSTERLAND (1957) berichtet. Die entsprechenden Gewebe des Darmkanals, die Peyerschen Plaques (Lymphonoduli solitarii et aggregatii) sind dagegen erstaunlicherweise sehr vernachlässigt worden. Hier konnten wir trotz großer Anstrengungen nur die sehr oberflächlichen und kurzen Arbeiten von GAUDECKER u. HINRICHSEN (1965) über spezielle Proliferationsprobleme und von CHIN u. HUDSON (1970) finden. Diese Lücke in unserem Verständnis wird umso deutlicher, je wichtiger die Kenntnis von den immunkompetenten Zellen und ihren Systemen zur Erklärung und Behandlung von Krankheiten sowie zur Beherrschung der Probleme werden, die mit den Transplantationen zusammenhängen. Wir selbst interessierten

uns für das immunbiologische System des Darmes aus entwicklungsgeschichtlicher und embryotoxischer bzw. perinataler Sicht (MERKER, 1969). Nach der Geburt werden dem wachsenden Organismus durch die Milchnahrung der Mutter Proteine, d.h. auch Antikörper zugeführt, die den Immunschutz in der ersten Zeit übernehmen, in der das immunkompetente System bei vielen Tierarten noch nicht entwickelt ist (BERGENER 1962, CLARK 1959, GRANEY 1954, 1968, HAYWARD 1967, KENNORTHY et al. 1967, KRAEHNBUHL et al. 1966, 1967, WISSIG u. GRANEY 1968).

Nach Abstillung muß dann seine Entwicklung und Reifung so weit fortgeschritten sein, daß die Übernahme der Funktion fugenlos gelingt. Störungen bei diesen Vorgängen führen zu einer Infektionsgefährdung, deren klinisches Bild jedem Pädiater geläufig ist. Die Peyerschen Plaques bestehen aus den unter dem Schleimhautepithel des Darmtraktes (genauer gesagt des Ileum und Appendix vermiformis, vereinzelt auch des Dickdarmes) liegenden Follikelanhäufungen. Sie besitzen ein mehr oder weniger ausgebildetes Keimzentrum und eine periphere Lymphocytenzone, aus der die Lymphocyten die Umgebung infiltrieren und so die äußere Begrenzung unscharf werden lassen. Wie in den lymphatischen Geweben bestehen die Lymphfollikel der Plaques aus einem Retikulum, in dessen Maschen hauptsächlich Lymphocyten, daneben einige Makrophagen und Plasmazellen liegen.

Das Retikulum durchzieht als zellulär-fibrilläres Netz mit unterschiedlich weiten Maschen das gesamte lymphatische Gewebe. Dieses Netz wird von Retikulumzellen und Retikulumfasern (argyrophile Fibrillen) gebildet (BARGMANN 1967, BUCHER 1965). Diese lymphatischen Gewebe in der Submucosa, vor allem der Endabschnitte des Dünndarmes aber auch des Appendix vermiformis von Säugetieren, ist zuerst 1677 von PEYER in seiner Arbeit "Exercitatio anatomico-medica de glandulis intestinorum", erschienen in Schaffhausen,

beschrieben worden. Mit besserer mikroskopischer Technik und bereits auf der Zellenlehre basierend beschreibt danach 1851 BROCKE diese sogenannten Peyerschen Plaques. Am Ende des 19. und am Anfang des 20. Jahrhunderts erscheinen dann mehrere Arbeiten, die neben einer Beschreibung vor allem Diskussionen über die Entstehung dieser Gebilde und über die Probleme der Lymphopoese enthalten: (CZERMACK 1893, v.DAVIDOFF 1886,1887, KLAATSCH 1891, STOEHR 1889, TOMARKIN 1893, MUTHMANN 1913, RETTERER 1891,1892, 1893,1909; HARTMANN 1914. Zuletzt hat LATTÄ (1921) das morphologische Wissen von den Peyerschen Plaques noch einmal zusammengefaßt. Seit dieser Zeit hat sich die normale Histologie fast nicht mehr mit diesem Gebiet befaßt. Nur die Pathologen waren gezwungen, sich mit den Veränderungen der Peyerschen Plaques zu befassen (BECKER 1969).

Die wenigen bisher veröffentlichten Arbeiten reichen natürlich noch längst nicht aus, um ein genaues elektronenmikroskopisches Bild der Peyerschen Plaques bei den verschiedenen Säugetierarten zu entwerfen. Darüber hinaus ist dieses lymphatische Gewebe bei der Diskussion aller strittiger Probleme auf dem Gebiet der Morphologie lymphatischer Organe bisher immer ausgeklammert worden. So ist die Feinstruktur der reticulären Fasern (v.HERRATH u. DETTMER,1951), die Existenz bzw. der Aufbau der Sinus, die Abgrenzung nach außen und die genaue Cytologie der Zellen nicht beschrieben. Besonders die Differenzierung von unreifen Zellen zu typischen Zellen der Peyerschen Plaques ist nicht bekannt. Dieses Gewebe kann deshalb auch nicht sicher mit den bereits beschriebenen lymphatischen Organen verglichen werden. Das verhindert aber eine exakte Aussage über die Funktion und Stellung dieses Gewebes im Rahmen des immunbiologischen Systems. Eine Beurteilung der Reife- und Differenzierungsprozesse der Zellen in den Peyerschen Plaques ist zweifellos sehr schwierig, da trotz

zahlreicher Vorarbeiten die Bezeichnung und Stellung der Stammzellen, die Sequenz der morphologisch faßbaren Ereignisse während der Reifung und auch in den übrigen lymphoreticulären und lymphoepithelialen Geweben noch längst nicht völlig abgeklärt oder sogar noch umstritten ist.

Dieses Fehlen einer gesicherten Basis beginnt mit den Problemen der Nomenklatur, Struktur und Funktion bzw. Stellung der sog. Stammzelle. Nach HAN (1961), MOE (1964) und STOLPMANN (1969) soll die undifferenzierte Reticulumzelle (the primitive reticular cell) die Stammform aller Zellen des lymphatischen Gewebes sein, also auch der Plasmazellen, Makrophagen und Fibrocyten. STOLPMANN (1969) hat dieses Gebiet umfassend referiert und durch eigene Befunde zur Klärung beigetragen. AMANO (1958) sowie MORI et al. (1969) sehen dagegen diese undifferenzierte Reticulumzelle nur als Stammform der Lymphocyten an. Jedoch wird andererseits nicht die undifferenzierte Reticulumzelle, sondern eine aktivierte Form (Germinoblast, the blast cell, the stem cell, the transitional cell, the primitive cell, Immunoblast, lymphogonia, basophile Stammzelle) von MÖLLER-HERMELINK und CAESAR (1969) sowie MOVAT u. FERNANDO (1965) als Stammform der Plasmazellen, von SØRENSEN (1960) als Stammform der Plasmazellen und Lymphocyten angesehen.

Wer über die verwirrende Vielfalt der Meinungen und Befunde auf dem Gebiet des Stammzellproblems in allen Einzelheiten orientiert werden will, sollte die Bücher von LENNERT (1961, 1966) und STOLPMANN (1969) lesen. Die Schwierigkeit liegt zweifellos einmal in der sehr unterschiedlichen Definition, die von morphologischer Seite für die sog. Reticulumzelle, die die Stammzelle dieser Entwicklungen sein soll, gegeben wird. Die alten Autoren (BROCKE 1851, BILLROTH 1857, FOERSTER 1923) haben als Reticulumzelle - wie der Name sagt - die sternförmige, verzweigte und mit Ausläufern an entsprechenden Nachbarzellen hängende

Zelle bezeichnet, die das Gerüst des lymphatischen Systems bildet. Sie hat enge räumliche Beziehungen zu den Reticulinfasern und trägt zu ihrer Bildung bei. Nach entsprechender Reizung soll diese Reticulumzelle auch zur Phagocytose fähig sein: Phagocytierende Reticulumzelle (KOELLIKER 1852). Sie kugelt sich dabei ab und enthält Phagocytoseeinschlüsse. Der weitaus größte Teil der Untersucher aus den letzten Jahren definiert aber als Reticulumzelle eine abgerundete Zelle ohne jeglichen morphologischen Hinweis einer Funktion oder Differenzierung (MAXIMOW 1927, MARSHALL et al. 1950, GALL 1958, MASSHOFF et al. 1958, SORESENSEN 1960, POLICARD et al. 1962).

Bei kritischer Durchsicht der Literatur scheint die Meinung berechtigt, daß die typische sternförmige Reticulumzelle, die der Zellart den Namen gab, während der Bildung und Reifung des lymphatischen Gewebes weitgehend aufgebraucht wird und sich zu den faserbildenden, phagocytierenden oder Stammzell-Reticulumzellen umwandeln. Bei morphologischer Untersuchung dieses Gewebes ist dann die "klassische Reticulumzelle" nicht mehr sicher oder nur noch in geringer Zahl nachzuweisen. Es überwiegen die undifferenzierten, abgerundeten Reticulumzellen, die auch bei entsprechender Reizung reagieren und sich vermehren (MASSHOFF et al. 1958, STOLPMANN 1969).

Neben der eigentlichen Definition einer Stammzelle muß als hauptsächlicher Diskussionspunkt noch die prospektive Potenz dieser Stammzellen erwähnt werden. Sind diese Stammzellen in der Lage, sich zu allen vorkommenden Zelltypen (Lymphocyten, Plasmazellen, faserbildenden und phagocytierenden Reticulumzellen) umzuwandeln, oder müssen hier noch unterschiedliche Stammzellpopulationen gefordert werden. STOLPMANN (1969) hat am normalen und gereizten Lymphknoten der Maus diese Frage auf der Grundlage seiner elektronenmikroskopischen Bilder zu beantworten versucht. Er kommt zu dem Ergebnis, daß die Stammzell-Reticulumzelle pluripotent

ist und sich in die verschiedenen Zelltypen des Lymphknotens umwandeln kann. Die Untersuchungen von GUSEK (1962) am Granulationsgewebe sprechen für eine ähnliche Pluripotenz von Stammzellen.

Aus dieser Literaturübersicht ergibt sich also, daß auf der einen Seite die Feinstruktur der Peyerschen Plaques noch längst nicht genügend beschrieben ist. Diese Lücke ist bei der Bedeutung des immunbiologischen Systems für die moderne Medizin und Biologie besonders spürbar. Darüber hinaus sind auch bei den anderen lymphatischen Geweben noch Fragen der Stammzelldefinition der prospektiven Potenz und der Differenzierung zu den verschiedenen Stammzellen offen.

Wir untersuchten deshalb die Peyerschen Plaques bei jungen und erwachsenen Ratten vorwiegend elektronenmikroskopisch, um ein genaues Bild vom Aufbau dieses Gewebes zu erhalten. Auf der Grundlage dieser Befunde sollte dann auf die verschiedenen noch strittigen Fragen eingegangen werden.

Material und Methode

In Äthernarkose wurden die Appendices von jungen, d.h. von 24 und 26 Tage alten Ratten bzw. ausgewachsenen Ratten entnommen. Die Appendices wurden in der Fixierungsflüssigkeit mit einer Rasierklinge in etwa 1 mm^3 große Stückchen zerschnitten und in einer modifizierten KARNOVSKY-Lösung fixiert. Sie enthält 3% Glutaraldehyd und 3% Paraformaldehyd in 0,1 M Cacodylatpuffer (pH 7,2). Nach mehrmaligem Waschen in Pufferlösung erfolgte die Nachfixierung für 2 Std in einer 2%igen OsO_4 -Lösung. Nach erneuter Wässerung in der Pufferlösung für 10 Min. erfolgte die Entwässerung in der aufsteigenden Acetonreihe. Die anschließende Einbettung erfolgte in Mikropal (Fa.FERAK Berlin). Die eingebetteten Blöcke wurden für die lichtmikroskopische Untersuchung zunächst semidick geschnitten (ca. 1 μ), in alkalischer verdünnter Giemsa-lösung gefärbt und danach unter dem Lichtmikroskop untersucht. Die lichtmikroskopische Untersuchung diente hierbei der genaueren Orientierung im Gewebe.

Die Ultradünnschnitte wurden mit dem Porter-Blum-Ultramikrotom und LKB-Ultratomen angefertigt und mit Uranylacetat und Bleicitrat kontrastiert. Elektronenmikroskopische Aufnahmen mit dem Siemens Elmiskop I A.

Befunde:

Als Peyersche Plaques werden elliptische Gruppen von Solitärfollikeln bezeichnet. In großen Platten sind bis zu 400 Follikel gezählt worden. Sie liegen primär in der Tunica propria der Darmwandung, durchdringen, wenn sie größer werden, die Muscularis mucosae und reichen dann bis in die Submucosa. Sie drängen Krypten und Zotten auseinander. Sie und auch die solitären Knötchen können Keimzentren enthalten.

Das Keimzentrum des Follikels ist lichtmikroskopisch gesehen eine Zellansammlung heterogener Komponenten, die von einem "Wall" einheitlicher, dunkler angefärbter, kleiner Lymphocyten umgeben wird. Das Keimzentrum besteht aus großen Zellen mit basophilem Cytoplasma und locker strukturierten Kernen. Die Nucleolen dieser Elemente, die als Germinoblasten und Immunoblasten bezeichnet werden, treten deutlich hervor. Als Zelltypen kommen in den Peyerschen Plaques Fibroblasten, Fibrocyten, Makrophagen, Germinoblasten, Immunoblasten und Lymphocyten sowie Plasmazellen und deren Vorstufen vor (Abb.1).

Fibroblast

Schon bei niedriger Vergrößerung fallen im dichtgepackten Zellverband der Peyerschen Plaques sternförmige Zellen auf, die mit langen schmalen Fortsätzen zwischen die übrigen Zellen, besonders die der lymphatischen Reihe, einstrahlen (Abb.3). Diese Fortsätze entspringen allmählich dünner werdend aus dem perinucleären Cytoplasma (Abb.5,6). Sie können sich immer wieder in neue Fortsätze aufspalten, die dann meistens dünner sind und entweder parallel zum Ursprungsfortsatz oder unabhängig davon weiter vorlaufen. Die Fortsätze werden schließlich sehr schmal und erreichen eine Dicke von etwa 500-1000 Å. Die benachbarten Zellen des lymphatischen Gewebes lagern sich

diesen Fortsätzen so dicht an, daß keine größeren Interzellularräume entstehen. Bei hoher Vergrößerung stellt sich aber zwischen den beiden benachbarten Zellmembranen immer noch ein Interzellularspalt von 200 Å Breite dar. Neben dieser charakteristischen Form ist ein weiteres typisches Kennzeichen dieser Zellen die Elektronendichte des Cytoplasmas (Abb.5,6,23). Diese Dichte wird einmal hervorgerufen durch die dichte Packung der Zellorganellen, besonders der Ribosomen, d.h., der Abstand zwischen ihnen ist geringer als in den übrigen Zelltypen. Darüber hinaus scheint aber auch das Grundcytoplasma diffus dichter zu sein durch Einlagerung eines homogenen Materials. Der Kern ist vorwiegend oval, langgestreckt und häufig nur von einem relativ dünnen Cytoplasmasaum umgeben. Er ist gekennzeichnet durch ein deutliches Randchromatin. Nur in den Bereichen der Kernporen ist das Randchromatin unterbrochen. Das übrige Karyoplasma ist meistens aufgelockert oder in Form kleiner Chromatinplaques verdichtet. Der Nucleolus ist klein und sehr kompakt (Abb.5). Alle diese Kernstrukturen sind aufgebaut aus feinen Filamenten von 40-80 Å Dicke und Granula mit einem wechselnden Durchmesser (80-200 Å), die in Abhängigkeit von der Dichte des Karyoplasmas mehr oder weniger dicht gepackt sind. Im kernnahen Cytoplasma finden sich überwiegend unterschiedlich lange Hohlräume des rauhen endoplasmatischen Retikulums, kleine Mitochondrien mit wenigen Cristae, ein kleiner Golgi-Apparat (Abb.5), freie Ribosomen, Vesikel, Vacuolen und Bündel feiner Filamente (40-70 Å). Diese Zellorganellen finden sich auch in den konischen Anfängen der Fortsätze, ihre Zahl wird aber mit der Entfernung vom Kern geringer. In den feinen plattenförmigen Endabschnitten dieser Fortsätze kommen nur noch freie Ribosomen und Filamente vor. Die Form dieses Zelltyps und seine Feinstruktur erlauben es, diese Zelle als aktive Mesenchymzelle, d.h. als Fibroblast zu bezeichnen.

Für diese cytologische Diagnose sprechen auch ihre engen räumlichen Beziehungen zu den mesenchymalen extrazellulären Strukturen. Neben diesen typischen aktiven Mesenchymzellen, die als Fibroblasten bezeichnet werden, kommen Zellen vor, die in ihrer verästelten Form und in ihrer cytologischen Struktur den Fibroblasten zwar ähnlich sind, jedoch gewisse Unterschiede aufweisen: Ihr Cytoplasma ist nicht so dicht wie das der Fibroblasten. Deshalb heben sie sich nicht so deutlich von den Zellen der Umgebung ab. Sie enthalten zwar auch alle für die Fibroblasten bereits beschriebenen Zellorganellen, jedoch ist deren Zahl und Größe geringer. Das gilt besonders für das rauhe endoplasmatische Retikulum, das hier nur in einzelnen höchstens 1 u langen Schläuchen vorkommt. Dieser Zelltyp soll deshalb ebenfalls mit den Mesenchymzellen in Verbindung gebracht und als wenig aktive Mesenchymzelle, also als Fibrocyt bezeichnet werden (Abb.7). Als Bestätigung dieser Vorstellung können 2 Befunde berücksichtigt werden: 1. Die Zahl der Fibroblasten ist besonders häufig in den Peyerschen Plaques Neugeborener oder junger Tiere. In den Peyerschen Plaques erwachsener Tiere ist ihre Zahl geringer und es überwiegen die Fibrocyten. 2. Sowohl Fibroblasten als auch Fibrocyten weisen enge räumliche Beziehungen zu den extrazellulären, elektronenmikroskopisch faßbaren Strukturen des Mesenchyms auf, den reticulären Fäserchen der Lichtmikroskopie.

Wie bereits erwähnt, haben die beiden beschriebenen Zelltypen - Fibroblast und Fibrocyt - enge räumliche Beziehungen zu den mesenchymalen extrazellulären Strukturen der Peyerschen Plaques. Dieser extrazelluläre Raum ist, verglichen mit der riesigen Zahl dichtgepackter Zellen in den Peyerschen Plaques, relativ klein. Er besteht aus runden bis länglich ovalen Strängen, die in verschiedene Richtungen des Raumes laufen. Die Länge dieser Stränge kann nicht genau bestimmt werden. Die Breite und Höhe

muß aus einer großen Zahl von Schnitten rekonstruiert werden, da sie meistens im Schrägschnitt getroffen sind (Abb.7-11). Man muß auf der Grundlage unserer Befunde annehmen, daß sie höchstens eine Breite von 2 μ und eine Höhe von 10 μ erreichen. Bei niedriger Vergrößerung sind diese strangförmigen extrazellulären Räume mit einem homogenen Material von mittlerer Elektronendichte angefüllt (Abb.8). Bei höherer Vergrößerung jedoch lassen sich strukturelle Einzelheiten erkennen (Abb.9). Man kann typische Kollagenfibrillen mit einer Dicke von 300-400 Å erkennen, die außerordentlich dicht gepackt sind. Die Abstände zwischen den Rändern benachbarter Fibrillen beträgt nur etwa 200-300 Å. Zwischen den Fibrillen liegt eine interfibrilläre Matrix, die bei der üblichen Präparationstechnik fast die Dichte der Kollagenfibrillen erreicht. Dadurch kommt die Maskierung der Kollagenfibrillen, d.h., der homogene Eindruck dieser extrazellulären Räume bei niedriger Vergrößerung zustande.

Die Makrophagen

Neben den Fibroblasten und Fibrocyten kommt eine Zellart vor, die sich ebenfalls durch eine große Zahl unterschiedlich breiter und langer Fortsätze mit wechselnden Formen auszeichnen. Es sind dies die phagocytierenden Retikulumzellen oder kurz: die Makrophagen. Von den Fibroblasten bzw. Fibrocyten können sie trotz der ähnlichen Oberflächengestaltung durch die größere Menge Cytoplasma und besonders durch die typischen Phagocytoseeinschlüsse unterschieden werden (Abb.13,14). Als weiteres Merkmal dieser Zelle muß die geringe Elektronendichte des Cytoplasmas erwähnt werden. Im Gegensatz zu den Reifungsstadien der lymphatischen Reihe und auch zu den Fibroblasten enthalten sie nur sehr wenig freie Ribosomen, wodurch zu einem Teil die geringe Dichte erklärt werden kann.

Im Elektronenmikroskop stellt sich der Makrophage einer wechselnden Morphologie dar. Diese Unterschiede beruhen hauptsächlich auf dem wechselnden Gehalt an Phagocytoseeinschlüssen und deren polymorphes Verhalten (Abb. 16,17,18). Diese Strukturvariationen sind geprägt durch den Differenzierungsgrad dieser Zelle und der Aktivität des lysosomalen Apparates beim Abbau des phagocytierten Materials. Um diese Vielzahl von Variationen nicht einzeln beschreiben zu müssen, soll an einer Zelle der Differenzierungsvorgang in Abhängigkeit von der Funktion auf der Grundlage der Morphologie beschrieben werden. Die Entwicklung beginnt mit einer angedeutet plump-bipolaren Zelle mit plumpen Fortsätzen, die in einem ovalen Nucleus einen kleinen Nucleolus zeigt. Das Cytoplasma enthält neben freien Ribosomen nur wenige und kleinere andere Zellorganellen. Dann nimmt deren Zahl und Länge, bzw. Größe zu; gleichzeitig verschiebt sich die Kernplasma-relation zugunsten des Cytoplasmas. Besonders vermehren und vergrößern sich die Mitochondrien. Sie sind rund bis

oval, bis zu 2 μ lang und enthalten zahlreiche Cristae. Auch der Golgi-Apparat hat deutlich an Größe zugenommen (Abb.12,14). Das betrifft nicht nur Zahl und Länge der flachen Hohlräume, sondern auch Zahl und Ausdehnung der Golgi-Vesikel. Ein typisches Kennzeichen sind aber die flachen Hohlräume des rauhen endoplasmatischen Reticulums. In einer Länge von 0,3 - 1,5 μ lagern sich 3 bis höchstens 10 dieser Hohlräume parallel gestreckt oder konzentrisch an, bzw. umeinander. Diese parallele Lagerung des endoplasmatischen Retikulums ist besonders ausgeprägt in plumpen Fortsätzen, die sich zwischen die Zellen der lymphatischen Reihe hineinschieben. Diese Fortsätze sind in Quer- oder Schrägschnitten normalerweise nur schlecht zu identifizieren. Die Zuordnung zu den Makrophagen gelingt aber leicht, wenn die beschriebenen endoplasmatischen Membranpakete getroffen sind (Abb.15). Es ist so auch möglich, ohne die sonst notwendigen Phagocytoseeinschlüsse Makrophagen zu erkennen. Kurz bevor und während der phagocytotischen Aktivität nimmt zusätzlich die Zahl kleiner diffus verteilter Vesikel deutlich zu. Die Phagocytoseeinschlüsse selbst bieten ein außerordentlich polymorphes Bild. Gemeinsam ist ihnen eine Begrenzung durch eine typische Membran, ihre Größe und ihr Inhalt variieren aber beträchtlich. Der Durchmesser schwankt zwischen 0,1 und 10 μ . Sie können sowohl homogen elektronendichtes Material oder aber noch deutlich erkennbar Zellbestandteile enthalten. Dazwischen gibt es alle Übergänge. Man findet sogar ganze Zellen mit Kern und Cytoplasma und große myelinähnliche Einschlüsse in diesen Makrophagen. Um in diese Vielfalt eine gewisse Ordnung zu bringen, kann man aber davon ausgehen, daß mit zunehmendem Abbau des Inhaltes der Phagocytoseeinschlüsse durch die lysosomalen Enzyme zunächst die bekannten Strukturen zusammenbrechen und dann eine Verkleinerung sowie eine Verdichtung eintritt.

Die folgenden Zelltypen gehören nach unserer Meinung zu zwei großen Differenzierungsrichtungen: zu Zellen der lymphocytären Reihe und zu den immunkompetenten Zellen. Wie in der Diskussion noch im einzelnen begründet werden muß, stammen sie von einem Zelltyp ab, der bei uns als "Germinoblast" bezeichnet werden soll (Abb.19,20). Dieser Zelltyp stellt also den unreifen Zelltyp oder die Stammzelle für alle Zellen der lymphocytären und plasmacellulären Reihe dar. Er hat eine annähernd runde bis plump-ovale Form. Einzelne breitbasige und kurze Fortsätze können vorkommen. Der Kern ist annähernd rund mit einzelnen kleinen Einbuchtungen. Das Karyoplasma ist in weiten Gebieten aufgelockert, nur im Randchromatin und um die Nucleoli findet sich ein verdichtetes Nucleoluschromatin. Der Nucleolus ist mittelgroß und wird umgeben oder durchzogen von typischem Chromatin. Dazwischen liegen hellere Bezirke und bandartige Verdichtungen, die vorwiegend dichtgepackte Filamente und Granula (50-200 Å) enthalten. Die Kernmembran ist typisch konstruiert und weist viele Poren auf. Das Cytoplasma ist charakterisiert durch reichlich vorkommende Gruppen von freien Ribosomen, den sogenannten Polysomen. Daneben kommen noch vereinzelt die übrigen Zellorganellen vor: Wenige kurze Hohlräume des rauhen endoplasmatischen Reticulums, einige kleine cristae- und matrixarme Mitochondrien. Ein kleiner Golgi-Apparat aus 4-6 parallel gepackten flachen Hohlräumen und nur wenige Vesikel können in einzelnen dieser Zellen beobachtet werden. Außerdem finden sich vereinzelt kleine dunkle (0,05 - 0,1 µ) Einschlüsse und Vesikel.

Immunoblast

Es kann nach unseren elektronenmikroskopischen Bildern angenommen werden, daß von dieser Stammzelle eine Entwicklungslinie in Richtung auf die Plasmazelle hingeht. Diese Entwicklung oder Differenzierung beginnt nach unseren Befunden mit einer deutlichen Vergrößerung des Nucleolus. In manchen Bildern nimmt er ein Viertel oder sogar die Hälfte des Kernes ein und erstreckt sich als breites Band von einer Kernseite zur anderen. Er besteht wie in den Stammzellen aus Nucleolus-Chromatin, Verdichtungs-zonen und Aufhellungen. Die Verdichtungen sind bandartig verschlungen aus feinen Filamenten und unterschiedlich großen Granula (50-200 Å) zusammengesetzt. Das Randchromatin ist vorhanden, ist aber zunächst geringer geworden. Im Cytoplasma hat die Zahl der Polysomenaggregate im Vergleich zu den Stammzellen zugenommen. Auch die Zahl und Größe der Mitochondrien sowie ihre Cristaezahl ist erhöht. Die Mitochondrien liegen meistens gruppiert in einem Areal zusammen. Charakteristisch ist auch die Vergrößerung und die Vermehrung des rauhen endoplasmatischen Retikulums im Cytoplasma dieser Zellen. Diese Hohlräume können jetzt einzeln oder gepackt bereits halbkreisförmig um den Kern herumziehen. Gleichzeitig vergrößert sich der Golgi-Apparat, da dieses Zellorgan in den Vorstufen häufig nicht oder nur als sehr kleines Areal nachweisbar ist, besteht auch die Möglichkeit, daß der Golgi-Apparat erst in diesen Zelltypen entsteht.

Plasmazelle

Die eben beschriebene Entwicklung vom Germinoblast zu Immunoblast setzt sich morphologisch faßbar etwa folgen dermaßen weiter fort: Das rauhe endoplasmatische Retikulum vermehrt sich immer mehr, so daß es schließlich große Teile des Cytoplasmas ausfüllt. Seine Hohlräume füllen sich dabei mit einem feinen granulären Material (Abb.31). Die große Menge des endoplasmatischen Retikulums zwingt die Membran in eine bestimmte Ordnung. Sie verlaufen vorwiegend circular um den Kern herum in längeren oder kürzeren Abschnitten. Zwischen den endoplasmatischen Retikulumhohlräumen liegen einige andere Zellorganellen. Besonders die Mitochondrien können eine beträchtliche Größe (bis 1,5 μ) erreichen und enthalten viele quer zur Längsachse verlaufende Cristae. Auffällig ist die Größe des Golgi-Apparates (Abb.31,32). Sein Durchmesser kann bis zu 5 μ betragen. Neben den üblichen Golgi-Bestandteilen imponieren besonders elektronendichte Granula. Sie sind vorwiegend in der Peripherie des Golgi-Apparates lokalisiert, kommen jedoch auch bis unter die Zellmembranen vor. Der Kern verändert sich ebenfalls während der Entstehung der Plasmazellen. Er ist etwas exzentrisch lokalisiert und die Dichte des Chromatins nimmt von der Peripherie her zu. In der Reihe der Plasmazellen sind gerade große Teile des Karyoplasmas mit dichtem Chromatin angefüllt. Nur im Bereich der Kernporen kommen radiär gestellte Aufhellungen vor.

Die zweite Differenzierungsrichtung, die im Bereich der Peyerschen Plaques überwiegt, ist die lymphocytäre Reihe. Wenn man versucht, vom reifen Lymphocyt ausgehend, unreife Formen zu beschreiben, kommt man zu einer Stammzelle, die dem schon beschriebenen Germinoblast entspricht. Es sind große plumpe Zellen mit einem großen Kern, der aufgelockertes Chromatin und einen mittelgroßen Nucleolus enthält. Im Cytoplasma überwiegen freie Ribosomen in

Polysomenform. Die Zahl und Größe der übrigen Zellorganellen ist gering. Die weitere Entwicklung in Richtung auf den reifen Lymphocyten ist charakterisiert durch eine Verkleinerung der Zelle und durch eine Verdichtung des Kernes. Diese Entwicklung geht natürlich kontinuierlich vor sich. Es finden sich also alle Übergänge zwischen den verschiedenen Reifungsstadien. Obwohl deshalb eine Einteilung schwierig ist, sollen zwei Gruppen getrennt werden: 1. unreife Lymphocyten (Abb.33,34), 2. reife Lymphocyten (Abb.35,36,37).

Die unreifen Lymphocyten sind vorwiegend oval, jedoch kommen auch runde und langgestreckte bipolare Zellen vor. Ihr Cytoplasma ist hell, d.h., die Zahl der freien Ribosomen hat deutlich abgenommen. Jedoch kommen immer noch zahlreiche Polysomengruppen vor. Sie beherrschen locker verteilt in weiten Gebieten das Bild. Hier sind außer einzelnen Vesicel nur wenige andere Zellorganellen zu finden (Abb.33). In einem umschriebenen Gebiet in der Nähe des Kernes finden sich mehrere Mitochondrien gruppiert (Abb. 33,34). Sie können bis zu 0,8 μ groß werden, haben eine runde bis ovale Form und enthalten reichlich Cristae und Matrix. Daneben lassen sich eine kleiner Golgi-Apparat, mehrere dicht nebeneinanderliegende Granula und sehr kurze Hohlräume des rauhen endoplasmatischen Retikulums nachweisen. Der Kern zeigt eine Vermehrung und eine Vergrößerung der verdichteten Chromatinbezirke. Der Nucleolus ist klein und dicht geworden. Auch in seiner Umgebung finden sich die beschriebenen Chromatinverdichtungen. Diese Verdichtungen nehmen an Größe zu und fließen besonders in der Peripherie zusammen. Während der Entwicklung zu reifen Lymphocyten verschiebt sich die Kernplasma-relation zugunsten des Kernes. Da die Kerngröße ungefähr gleich bleibt, nimmt die Menge des Cytoplasmas ab.

Reife Lymphocyten

Am Endpunkt der Differenzierung finden wir den kleinen Lymphocyten mit einem relativ großen Kern (Abb.35,36). Die Zellform ist rund bis polygonal, der Verlauf der Zellmembran ist auf langen Strecken glatt. Es sind höchstens vereinzelt plumpe und kurze Fortsätze zu erfassen. Im Cytoplasma überwiegen locker verteilte Polysomengruppen. In einem Zellsektor gedrängt liegen mehrere große Mitochondrien, die bereits bei den unreifen Lymphocyten beschrieben wurden. Im kleinen Golgi-Apparat kommen einige dichtgepackte dunkle Granula vor (Abb.37). Im Kern ist ein Nucleolus nicht mehr vorhanden oder aber er ist kleiner geworden und wird eingehüllt von dichten Chromatinmassen. Sowohl im Randgebiet als auch im Zentrum des Kernes liegen große Chromatinverdichtungen, nur im Bereich der Kernporen finden sich Aufhellungszonen. Sowohl für die lymphocytäre Reihe als auch für die immun-kompetenten Zellen gelten ähnliche Kontaktverhältnisse der Zellen untereinander und mit Nachbarzellen. Auf weiten Strecken laufen die Zellmembranen in einem Abstand von 200 Å nebeneinander her. An einigen Zellen jedoch verengt sich der Interzellularraum und der Restspalt von 50-100 Å Breite wird elektronendichter. Diese Stellen sind als "close contacts" zu bezeichnen (Abb.35,36). Vereinzelt geht der Interzellularraum ganz verloren und die äußeren Lamellen der Zellmembranen fließen zu "tight junction" zusammen (Abb.35,36).

Diskussion

Bei der Diskussion der Probleme, die mit der Einteilung der verschiedenen Zelltypen in den Peyerschen Plaques und der Existenz verschiedener Reifungsreihen zusammenhängen, müssen zunächst natürlich Vorstellungen darüber bestehen, ob das elektronenmikroskopische Bild geeignet ist, das morphologische Substrat der prospektiven und proliferativen Potenz, der Proliferation sowie schließlich der Differenzierung zu erfassen. Die Zelle, die die größte proliferative und prospektive Potenz hat, müßte zweifellos die Stammzelle für eine der verschiedenen oder sogar für alle Reihen sein. Sie wird in der Literatur mit einer Fülle von Synonyma belegt (siehe Einleitung und STOCKENIUS 1957, HAN 1961, MOE 1964, GRAUDECKER u.Mitarb. 1965, STOLPMANN 1969, MORI u.Mitarb. 1969). Dieser Zelltyp ist aber nach unseren elektronenmikroskopischen Befunden vom morphologischen Standpunkt aus sehr unauffällig. Die Zellen sind eher klein bei großer Kern-Plasma-Relation. Die Zelloberfläche ist weitgehend glatt und das Cytoplasma enthält außer freien Ribosomen in Polysomenform nur wenig Zellorganellen. Dieses strukturelle Verhalten bedeutet aber, daß die prospektive und proliferative Potenz, solange die Realisation des genetischen Code und die Proliferation noch nicht eingesetzt hat, mit morphologischen Mitteln nicht faßbar ist. In einzelnen Fällen sind allerdings indirekte Hinweise vorhanden, z.B. eine besondere Lokalisation der betreffenden Zellen in einem Gewebsverband oder die Beladung mit Reservestoffen (Dotter). Die Unmöglichkeit, aus der Morphologie der ruhenden und noch nicht differenzierten Stammzelle auf die prospektive Potenz zu schließen, ist auf der Grundlage unserer heutigen Kenntnisse verständlich. Zunächst ist man noch nicht in der Lage, eine funktionelle Morphologie des Kernes vorzunehmen. Das beruht auf verschiedenen technischen

Schwierigkeiten. So ist es nicht möglich, in elektronenmikroskopischen Schnitten durch den Kern die Strukturen des Karyoplasmas einzelnen Chromosomen zuzuordnen oder sogar die Aktivität bzw. Inaktivität einzelner Chromosomenabschnitte zu erkennen. Da in den ruhenden Stammzellen die meisten Chromosomenabschnitte inaktiv sind, wenig RNS bilden und keine typischen Makromoleküle synthetisieren, ist auch die Möglichkeit einer elektronenmikroskopischen Beurteilung des Cytoplasmas nicht erfolgsversprechend (BERNHARD 1961, BERNHARD and GRANBOULAN 1959, BIRBECK and MERCER 1961, CLEVER 1963, MERKER 1963, LENNERT 1966, STOLPMANN 1969).

Wenn allerdings die Zelle zur Proliferation angeregt wird, ändert sich das Bild. Zelle und Kern werden größer und die Zahl der freien Ribosomen in Polysomenform nimmt zu (BIRBECK and MERCER 1961, MERKER 1963). Da bekannt ist, daß die ribosomalen Vorstufen im Nucleolus gebildet werden, ist die gefundene Vergrößerung des Nucleolus leicht zu erklären (CASPERSON 1950, BRINKLEY 1965). An den unter Proliferationsbedingungen vermehrt auftretenden Ribosomen werden diejenigen Proteine gebildet, die in der Zelle bleiben: Struktur- und Enzymeiweiße (BIRBECK and MERCER 1961). Leider gelingt es nicht, die Qualität der gebildeten Proteine elektronenmikroskopisch zu erkennen. Höchstens über die Quantität können bei der Berücksichtigung der Ribosomenzahl und der Ribosomenzahl pro Polysom Aussagen gemacht werden (MARKS et al. 1963, RIFKIND et al. 1964). Damit gelingt es aber nicht, die verschiedenen Zelltypen während der Proliferation morphologisch zu differenzieren. Heftig proliferierende Zellen der unterschiedlichen Zelltypen sehen sich deshalb sehr ähnlich, wie in einer Fülle von Publikationen über embryonale und maligne Zellverbände deutlich wird.

Die Differenzierung selbst läßt sich elektronenmikroskopisch ebenfalls nicht in ihren Anfangsstadien erfassen. Sie beginnt nach unseren heutigen Kenntnissen - von cytoplasmatischen Einflüssen, z.B. unter Hormonwirkung, abgesehen - mit einer Aktivierung von Genabschnitten und der Bildung und dem Transport der verschiedenen RNS-Arten in das Cytoplasma. Morphologisch zu erfassen sind dabei nur eine Auflockerung des Kernes als Kennzeichen der Entknäuelung und die Vergrößerung des Golgi-Apparates, die oben bereits bei der Proliferation besprochen wurden. Diese Kernveränderungen sind aber nicht spezifisch, da sie auch während der Proliferation und während einer erneuten Aktivierung im bereits differenzierten Zustand eintreten. Sicher ist die Differenzierung erst dann zu erfassen, wenn Qualität, Quantität und Form der Zellorganellen, sowie Form der ganzen Zellen bzw. der Zellmembran sich verändern oder schließlich Makromoleküle auftreten, die elektronenmikroskopisch sichtbar sind, wie z.B. Actin, Mucin, Neurofilamente, Tonofilamente oder andere Strukturen und verschiedene Arten von Einschlüssen (Fett, Sekretgranula).

Bei den Fibroblasten, Makrophagen und Plasmazellen sind deshalb die typischen morphologischen Kennzeichen leicht zu erfassen. Der Fibroblast ist durch seine verästelte Form und den Reichtum an rauhem ER (MERKER 1961, 1972), der Makrophage durch die starken Vesiculationsvorgänge an den Oberflächen, durch die phagocytierten Einschlüsse und einen großen Golgi-Apparat (STOLPMANN 1969, GUSEK 1962) und die Plasmazelle schließlich durch ihren eigentümlich verdichteten Kern, ihre runde Form und ihren Reichtum an konzentrisch gepackten Membranen des rauhen ER (MERKER u. MERKER 1962, MOVAT and FERNANDO 1962) charakterisiert. Schwieriger ist die elektronenmikroskopische Darstellung der Differenzierungsmerkmale der Lymphocyten. Außer einer

Verdichtung des Kernes, der Vergrößerung und dichtere Packung einiger Mitochondrien, lassen sich keine anderen Merkmale finden. Das hängt vielleicht von dem Schicksal dieser Zelltypen ab. Mit großer Wahrscheinlichkeit können diese Zellen unter bestimmten Bedingungen wieder stimuliert werden, die wieder in der Lage sind, sich zu teilen. Die Veränderung der Lymphocyten stellt also keine Differenzierung dar mit einer irreversiblen Reifungssequenz, sondern eine umkehrbare Modulation oder Transformation (CLARK 1963, MOE 1964, MOVAT et al. 1965, MÜLLER-HERMELINK et al. 1969).

Die für die Synthese, Sekretion und einen normalen turn over der bindegewebigen Grundsubstanz verantwortlichen Zellen, die Fibroblasten und Fibrocyten, sind im wesentlichen durch drei morphologische Kennzeichen charakterisiert:

1. Die sehr verästelte Form mit langen Fortsätzen,
2. die enge räumliche Beziehung zu den extrazellulären Strukturen und
3. der Gehalt an rauhem endoplasmatischem Reticulum.

Die stärkere Verästelung und der beschriebene enge räumliche Kontakt zwischen Zellen und Grundsubstanz lassen vermuten daß diese Bindegewebszellen zur Aufrechterhaltung einer funktionstüchtigen Grundsubstanz unbedingt erforderlich sind (HAN 1961, MOVAT et al. 1964, GALINDO et al. 1962).

Da das Bindegewebsgerüst in den Peyerschen Plaques sehr zart und weit verstreut ist, müssen entweder viele Bindegewebszellen vorhanden sein oder aber wenige Zellen mit vielen langen Fortsätzen das Bindegewebsgerüst kontrollieren. In den Peyerschen Plaques ist offenbar die zweite Möglichkeit realisiert. Schwierig ist es, unter diesen Bedingungen zu entscheiden, wann eine Zelle als Fibroblast oder wann als Fibrocyt bezeichnet werden soll. Geht man dagegen von der Überlegung aus, daß ein Fibroblast neue Substanz im Überschuß und nicht nur zur Aufrechterhaltung des "turn over" bildet, so können nur die Zellen

während der Entstehung der Peyerschen Plaques und damit auch des Bindegewebsgerüsts als Fibroblasten bezeichnet werden. Diese Schwierigkeiten der Nomenklatur bestehen aber auch bei der Benennung dieser Zellen als faserbildende Retikulumzellen. Hier gewinnt ein Unterschied der Namensgebung bei den verschiedenen Disziplinen an Bedeutung. Die normalen Histologen verstehen den Ausdruck "Retikulumzelle" nur im beschriebenen Sinne als Zelle, die das Retikulum des lymphoretikulären Gewebes aufbaut. Die Pathologen dagegen unterstellen diesem Begriff eine funktionelle Bedeutung als Stammzelle der lymphatischen Reihe und verstehen darunter die abgerundete Stammzelle. Sie hat sich bereits unabhängig vom ortsständigen Mesenchymzellengerüst (Retikulum) gemacht und weist deshalb auch bereits alle Kriterien einer Stammzelle auf: großer Kern, wenige Organellen, viel freie Ribosomen und eine abgerundete Form. Der Ausdruck "faserbildende Retikulumzelle" könnte deshalb vieldeutig oder sogar falsch sein. Es besteht nach unserer Vorstellung keine Notwendigkeit, diesen Ausdruck weiter zu verwenden. Die beschriebenen Zellen sollten nach ihrer Funktion als Fibroblast oder Fibrocyt (siehe oben) bezeichnet werden (siehe auch STOLPMANN 1969). Ihre Herkunft und Funktion berechtigen zweifellos dazu.

Bei der Betrachtung der elektronenmikroskopischen Bilder fällt das Fehlen eines typischen Bindegewebsgerüsts mit Fibrillen und Kittsubstanz auf. Man findet auf Übersichtsvergrößerungen jedoch extrazelluläre Räume unterschiedlicher Form und Größe, die zunächst keine Einzelheiten erkennen lassen und eine homogen-dichte Substanz enthalten. Bei höherer Vergrößerung gelingt es aber, in dem elektronendichten Material Fibrillen von etwa 300 Å Durchmesser in dichter Packung nachzuweisen. Dieses Bild läßt sich nicht mit dem der meisten anderen Bindegewebsformationen vergleichen. Hier heben sich die Kollagenfibrillen deutlich vom optisch leeren interfibrillären Raum ab. Meistens ist

auch die Packung der Fibrillen weniger dicht (SCHWARZ 1964, 1972, MERKER 1972). Die Anhäufung von elektronendichter Substanz im interfibrillären Raum muß nach unseren heutigen Kenntnissen mit einer quantitativen Vermehrung und möglicherweise auch mit einer qualitativen Veränderung der Zusammensetzung der Glycosaminoglycane (GAG; Mucopolysaccharide der alten Nomenklatur) und Proteoglycane (PG) in Verbindung gebracht werden. Über Einzelheiten, wie z.B. Zusammensetzung und Menge der GAG/PG im lymphatischen Gewebe, speziell in den Peyerschen Plaques, ist jedoch noch nichts Sicheres bekannt. Die besondere Situation der IZS in den Peyerschen Plaques, die zu dem eigentümlich dichten elektronenmikroskopischen Bild führt, ist übrigens auch im Lymphknoten bereits beschrieben worden. Da das Verhalten der bindegewebigen IZS wesentlich von den Bindegewebszellen abhängt, muß vermutet werden, daß die spezielle Situation und Aktivität dieser Zellen für den besonderen Aufbau der GAG/PG an dieser Stelle verantwortlich ist. Auch dieser Befund macht deutlich, daß die vereinfachende Vorstellung vom prinzipiell gleichartigen Aufbau des Bindegewebes in einem Organismus nur sehr bedingt richtig ist. Zwar enthält das bindegewebige Interstitium als Bausteine immer Kollagen und GAG/PG. Die Menge dieser Bausteine, ihre qualitative Zusammensetzung, das Aggregationsmuster des Kollagens und seiner Anordnung zu Texturen variieren aber in Abhängigkeit von der Lokalisation beträchtlich. Diese Unterschiede waren schon aus lichtmikroskopischen Untersuchungen bekannt und führten zur Unterscheidung von retikulärem und kollagenem Bindegewebe. Typisch für lymphatisches Gewebe war der Gehalt an retikulärem Bindegewebe (v.HERRATH u.DETTMER 1951). Nach Einführung der Elektronenmikroskopie und Erarbeitung geeigneter biochemischer Methoden zeigt es sich aber, daß sowohl Kollagen als auch Retikulin aus Kollagen im chemischen Sinne und aus Kollagenfibrillen im morphologischen Sinne bestehen. Die Unterschiede beruhen auf dem unterschiedlichen Aggregationsmuster des Kollagens und der

qualitativen Zusammensetzung und dem quantitativen Verhalten der GAG/PG. Lichtmikroskopische Kollagenfasern enthalten dicke Fibrillen ($> 450 \text{ \AA}$) in dichter Packung und wenig GAG/PG, Retikulinfasern dagegen dünne Fibrillen ($< 450 \text{ \AA}$) in wechselnder Packungsdichte und viel GAG/PG (SCHWARZ 1960, 1964). Das elektronenmikroskopische Bild der IZS des Bindegewebes in den Peyerschen Plaques läßt vermuten, daß hier die dünnen und dichtgepackten Fibrillen in eine sehr GAG-reiche Matrix eingebettet sind. Dieses Verhalten stellt eine Sonderform des retikulären Bindegewebes dar; sein Bild wird zweifellos geprägt durch die für das Verhalten der IZS verantwortlichen lokalen Bindegewebszellen. Sie haben, verglichen mit anderen Bindegewebsformationen, eine außerordentlich enge räumliche Beziehung zu den Strukturen der IZS. Häufig umschneiden sie sogar die interstitiellen Balken und verlagern diese pseudointrazellulär. Eine Membranbegrenzung der Zelle zum extrazellulären Raum ist immer nachzuweisen (HAN 1961, CLARK 1962, MOE 1964). Sicher spielt aber auch bei der besonderen Ausbildung der bindegewebigen IZS in den Peyerschen Plaques diese enge räumliche Beziehung zwischen Zellen und extrazellulären Strukturen eine wichtige Rolle.

Nach der Diskussion des Bindegewebsgerüsts und der Bindegewebszellen sollte aus zwei Gründen eine Zelle besprochen werden, die sich durch die Fähigkeit zur Phagozytose auszeichnet: der Makrophage. Zunächst einmal läßt er sich in einzelnen Schnitten nicht immer sicher von den Fibroblasten oder Fibrocyten trennen. Auch hier finden wir im umschriebenen Cytoplasmabezirk reichlich rauhes endoplasmatisches Retikulum. Umgekehrt können Fibrocyten einzelne dunkle Einschlüsse enthalten, die Phagolysosomen sehr ähnlich sind. Darüber hinaus aber muß vermutet werden, daß sich Fibrocyten in Makrophagen umwandeln können oder umgekehrt Makrophagen in Fibroblasten. Für diese Vorstellung sprechen die klassischen Untersuchungen von v. MÜLLEN-DORFF (1927, 1929), der an Deckglas-Kulturen diese Umwandlung

überzeugend nachweisen konnte. Der umgekehrte Weg (Makrophage - Fibroblast) war lange Zeit umstritten. Seit den Untersuchungen von CURREN 1964 und NOACK 1970 scheint aber auch diese Möglichkeit gesichert zu sein. Diese Autoren konnten an Eierprotein-Implantaten in die Bauchhöhle von Ratten zeigen, daß das Implantat zunächst mit Monocyten besiedelt wird. Diese Zellen wandeln sich dann in Makrophagen um. Am Ende der Entwicklung entstehen schließlich Fibroblasten-ähnliche Zellen, die in der Lage sind, Kollagen und Glycosaminoglycane bzw. Proteoglycane zu synthetisieren und auch zu sezernieren.

Es kann nicht sicher entschieden werden, ob diese Veränderungen der Zelle, die als Transformation oder Modulation (MASSHOF 1935) bezeichnet werden können, auch in den Peyerschen Plaques vorkommen. Der Großteil der Makrophagen entsteht aber zweifellos aus indifferenzierten Vorstufen, die nicht den Fibroblasten oder den Fibrocyten entsprechen (SORENSEN 1960, HAN 1961, MOE 1964, GAUDECKER et al. 1965, STOLPMANN 1969). Sie sind durch ein helles Cytoplasma und bipolare oder polygonale Gestalt charakterisiert und enthalten nur wenige Zellorganellen und fast keine Phagocytoseeinschlüsse. Es liegt deshalb näher, daß Makrophagen in den Peyerschen Plaques aus undifferenzierten Vorstufen entstehen. Ungeklärt bleibt dabei, von welchen Zellen diese Entwicklung ausgeht, oder ob sie sich bei Bedarf durch Teilung aus den beschriebenen Stammzellen entwickeln. Solche Übergangsformen, die eine Stellungnahme zu diesen Problemen erlauben würden, konnten wir nicht sicher finden. Dazu waren experimentelle Untersuchungen (z.B. Antigenreize) notwendig.

Bei der Diskussion der Funktion dieser Makrophagen muß natürlich zunächst die Inkorporation von antigenem Material erwähnt werden. Viele Fremdstoffe, die in der Lage sind, eine Antikörperreaktion auszulösen, erhalten ihre volle

Wirksamkeit erst bei der Passage durch diese Makrophagen bzw. nach ihrem Abbau in diesen Zellen. In den elektronenmikroskopischen Bildern fällt aber auf, daß häufig auch Lymphocyten phagocytiert sind, die alle Formen und Stufen des Abbaues zeigen (Abb.14)(CLARK 1963, MOE 1964, MORI et al. 1969, CHIN et al. 1971). Dieser Befund weist zweifellos auf eine andere Funktion der Makrophagen hin. Sie wird verständlich durch die Vorstellungen von der lymphocytären Reaktion auf einen Antigenreiz. Nach unserem heutigen Stand des Wissens muß angenommen werden, daß von einem ganz speziellen Antigen nur immer wenige Zellen stimuliert werden. Durch schnelle Teilungen bilden diese Zellen einen Clone, der nur spezifische Antikörper gegen das auslösende Antigen produziert. Fällt dieser Stimulus weg, bleiben die Lymphocyten dieser Clone ohne Funktion zurück. Sie werden dann wahrscheinlich in den Makrophagen des lymphatischen Gewebes abgebaut. Es handelt sich damit um einen Versuch, sich dauernd der immunbiologischen Situation anzupassen.

Einige Autoren (HAN 1961, MOE 1964) diskutieren bei der Besprechung der Funktion der Makrophagen auch eine Sekretionsleistung. Sie schließen diese Fähigkeit aus dem Vorkommen von zahlreichen Hohlräumen des rauhen ER. Die Existenz dieser Organellen ist aber zweifellos noch auf eine andere Weise zu erklären. Zum Abbau des phagocytierten Materials sind lytische lysosomale Enzyme notwendig. Sie werden in allen bisher untersuchten Zellarten an den Ribosomen des rauhen ER gebildet und in die Hohlräume des rauhen ER eingebracht. Von hier aus werden sie dann entweder direkt oder via Golgi-Apparat in elektronendichten Bläschen gestapelt (primäre Lysosomen) und dann in die Phagosomenvacuolen ausgeschüttet. Dadurch entstehen Phagolysosomen. Hier haben wir also in gewisser Weise eine Ausnahme von der Regel vor uns, daß das rauhe ER Proteine für den zelleigenen Bedarf synthetisiert. Zweifellos ist aber das Vorkommen zahlreicher Hohlräume des rauhen ER in den Makrophagen der Peyer schen Plaques mit dieser Synthesefunktion der lysosomalen Enzyme hinreichend erklärt (MERKER 1964,1965, NOVIKOFF 1962,1964, De DUVE 1963,1964).

Die Frage nach einer gemeinsamen oder aber verschiedenen Stammzelle erhebt sich auch für die beiden anderen wichtigen Differenzierungslinien in Richtung auf die reifen Lymphocyten und die Plasmazelle. Nach unseren elektronenmikroskopischen Befunden glauben wir, die Existenz einer gemeinsamen Stammzelle postulieren zu dürfen. Für diese Vorstellung spricht einmal das Fehlen signifikanter morphologischer Unterschiede in den Zellen, die als Stammzellen oder Immunoblasten angesehen werden können. Allerdings umfaßt diese Zellgruppe nach unserer Definition ein Spektrum morphologischer Kennzeichen, die aber in eine zeitliche und causale Sequenz eingeordnet werden können. Einmal findet man mittelgroße bis kleine Zellen mit einem relativ großen Kern, der einzelne Chromatinverdichtungen und nur einen gering ausgeprägten Nucleolus aufweisen. Das Cytoplasma enthält neben Polysomen nur wenige andere Zellorganellen. Diese Zellen könnten als "ruhende" Stammzellen bezeichnet werden, die keine deutliche Proliferationstendenz zeigen. Trifft andererseits diese Zellen ein antigener Stimulus, so beginnen sie heftig zu proliferieren. Das morphologische Substrat dieser Reizung ist eine weitere Auflockerung des Kernes, eine Vergrößerung des Nucleolus und eine Vermehrung der Polysomen im Cytoplasma. Es entsteht eine Zelle, die man als "aktive" Stammzelle bezeichnen kann. Die jetzt folgende Differenzierung drückt sich im elektronenmikroskopischen Bild in einer Fülle von allmählichen Übergangsformen aus, bis schließlich die Richtung dieses Vorganges deutlich wird: entweder eine zunehmende Verdichtung des Kernes, eine Vergrößerung und lokale Anhäufung der Mitochondrien, evtl. eine Verringerung der Polysomenzahl = lymphocytäre Reihe oder aber eine zunehmende Entstehung von Hohlräumen des rauen endoplasmatischen Retikulums und ebenfalls eine Verdichtung des Chromatins = plasmazelluläre Reihe. Der Übergang zwischen diesen verschiedenen Zelltypen - ruhend und aktive Stammzelle (Germinoblast) sowie Lymphocyt und Plasmazelle verschiedener Reifungsstufen - ist morphologisch

nicht sicher zu definieren. Diese Unsicherheit beruht nicht zuletzt auf der bereits beschriebenen Schwierigkeit, an einem Polysom oder Ribosom die Qualität der gerade synthetisierten Proteine ablesen zu können. Man ist also nicht in der Lage zu erkennen, ob eine ribosomenreiche Zelle Proteine für die folgende Mitose oder aber für einen noch nicht faßbaren Differenzierungsprozeß bildet (BIRBECK and MERCER 1961, MERKER 1969). Die kontinuierlichen Übergänge zwischen den verschiedenen Stufen und die Ähnlichkeit der als Stammzellen definierten Zelltypen erlauben aber andererseits unsere weiter oben postulierten Vorstellungen von der Existenz einer einzigen Stammzelle für beide Differenzierungsrichtungen: Lymphocyt und Plasmazelle. Es erscheint darüber hinaus nicht unberechtigt, auch - wie STOLPMANN (1969) formuliert - andere Zelltypen in den Peyerschen Plaques von dieser Stammzelle abzuleiten. Ob allerdings die zweifellos ursprüngliche Stammzelle in diesem Gewebe - die das netzartige Maschenwerk bildende Retikulumzelle - noch durch Abkugelung und folgende Teilung auch beim erwachsenen Tier zur Bildung der hier beschriebenen "Stammzellen" beiträgt, kann ohne Experimente (z.B. Antigenstimulus, MASSHOFF et al. 1958) allein beschreibend nicht entschieden werden.

Bei der Besprechung der Feinstruktur der Peyerschen Plaques (Ratte) muß noch auf einen Unterschied gegenüber dem Bild des Lymphknotens hingewiesen werden: Es fehlen die Sinus. Tatsächlich bestehen die Peyerschen Plaques also aus aggregierten Lymphonoduli. Lymphgefäße finden sich nur an ihrer Oberfläche. Die hier produzierten Lymphocyten und Plasmazellen haben also folgende Möglichkeiten, diesen Ort zu verlassen: 1. Die Wanderung nach außen durch das umliegende Gewebe in Richtung Epithel- Darmlumen. 2. Das Eindringen in die Lymphgefäße an der Oberfläche der Peyerschen Plaques. Ob diese Möglichkeit allerdings praktische Bedeutung

hat, ist nicht sicher. Wir konnten derartige Bilder nicht erfassen. Außerdem ließen sich niemals Lücken oder Klaffen von Interzellularfugen im Endothel feststellen. 3. Das Einwandern in die postkapillären Venen. Diese Vorgänge sind elektronenmikroskopisch in unserem Material sehr deutlich darzustellen. Nach den Untersuchungen von HUMMEL (1935), PIRRO (1954, 1955) und STOLPMANN (1969) kann das Einschwemmen von Lymphocyten über diesen im Lymphknoten bereits nachgewiesenen Weg vermutet werden.

Zusammenfassung

Die elektronenmikroskopische Untersuchung der Peyerschen Plaques von jungen (24, 26 Tage alten) sowie erwachsenen Ratten zeigt, daß in diesem lymphatischen Gewebe verschiedene Zelltypen auf Grund der Struktur des Cytoplasmas und des Kerns unterscheidbar sind. Folgende Zelltypen können auf diese Weise klar definiert werden: Germinoblasten, Immunoblasten, Lymphocyten, unreife Plasmazellen, Lymphocyten, Plasmazellen, Fibroblasten, Fibrocyten und Makrophagen. In der Reihe lymphatischer Zellen und plasmazellulärer Zellen sehen wir morphologisch einen fließenden Übergang. Eine gemeinsame Stammzelle mit großer prospektiver und proliferativer Potenz wird postuliert und gleichzeitig auf die Schwierigkeiten der Nomenklatur (Problem Retikulumzelle = Stammzelle) hingewiesen. Die Zellen, die das Bindegewebsgerüst der Peyerschen Plaques aufbauen, werden von uns als Fibroblasten und Fibrocyten bezeichnet. Die interzelluläre Substanz des retikulären Bindegewebes in den Peyerschen Plaques besteht aus dünnen und dichtgepackten Fibrillen, die in eine sehr dichte Matrix eingebettet sind.

Die Feinstruktur und die Entstehung der Makrophagen werden diskutiert und auf ihre Bedeutung im Rahmen des immunbiologischen Systems besonders hingewiesen. In den Lymphonoduli könnten keine Sinus in den eigentlichen Lymphknoten nachgewiesen werden.

Literatur

- AMANO, S.: Studies on plasma cells cytogenesis defensive function and ultraphysiology. Ann.Report Inst.Res.Kyoto Univ. 1, 1-47 (1958)
- BARGMANN, W.: Histologie und makroskopische Anatomie des Menschen. G.Thieme Verl. Stuttgart 1967
- BECKER, V.: Pathomorphologie und Pathogenese der Malabsorption. In: Vhdl.d.Dt.Ges.f.Path. 53, 10-45 (1969)
- BERGENER, M.: Die Feinstruktur des Dünndarmepithels während der physiologischen Milchresorption beim jungen Goldhamster. Z.Zellforsch. 57, 428-472 (1962)
- BERNHARD, W.: Elektronenmikroskopischer Beitrag zum Studium der Kanzerisierung und der malignen Zustände der Zelle. Vhdl.Dt.Ges.Path. 45, 8-37 (1961)
- - u. N.GRANBOULAN: Ultrastructure of immunological competent cells. In: CIBA Found.Sympos. on Cells Aspects of Immunity ,S.92-117 (1959)
- BILLROTH, Th.: Beiträge zur vergleichenden Histologie der Milz. Arch.Anat.Physiol. u.wiss.Med. S.88-108 (1857)
- BIRBECK, M.S. and E.H.MERCER: Cytology of cells which synthesize protein. Nature 189, 558-560 (1961)
- BRINKLEY, B.R.: The fine structure of the nucleolus, in mitotic division of chinese hamster cells in vitro. J.Cell Biol. 27, 411-422 (1965)
- BROCKE, C.: Über den Bau und die physiologische Bedeutung der PEYERschen Drüsen. Denkschrift der Wiener Akademie 2, 21-26 (1851)
- BUCHER, O.: Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. Verl.H.Huber, Bern 1965
- CAFFREY, R.W.; N.B.EVERETT and W.O.RIEKE: Radioautographic studies of reticular and blast cells in the hemapoietic tissues of the rat. Anat.Rec. 155, 41-57 (1966)

- CASPERSON, T.O.: Cell growth and function. Norton Comp. New York, 1950
- CHIN, K.N. and G. HUDSON: Ultrastructure of Peyer's patches in the normal mouse. Acta Anat. 78, 306-318 (1971)
- CLARK, S.L.: The ingestion of proteins and colloidal materials by columnar absorptive cells of the small intestine in suckling rats and mice. J. Biophys. Biochem. Cytol. 5, 41.-50 (1959)
- - The reticulum of lymph nodes in mice studied with electron microscope. Amer. J. Anat. 110, 217-257 (1962)
- - The thymus in mice of strain 129/J studied with the electron microscope. Amer. J. Anat. 112, 1-34 (1963)
- CLEVER, U.: Einige Bemerkungen über die Regulation von Genaktivitäten in Riesenchromosomen. In: Funktionelle und morphologische Organisation der Zelle. Springer-Verl. Bln-Göttingen-Heidelbg. 1963, S.30-39
- COSSEL, L.: Elektronenmikroskopischer Beitrag zur Frage der Organisation des lymphatischen Gewebes. Z. Zellforsch. 65, 199-205 (1965)
- CURRAN, R.C. and A.E. CLARK: Phagocytosis and fibrogenesis in peritoneal implants in the rat. J. Pathol. and Bacteriol. 88, 489-502 (1964)
- De DUVE, C.: From cytochromes to lysosomes. Fed. Proc. 23, 1045- (1964)
- - The lysosome concept. In: Lysosomes ed. by A.V. RENK and M.P. CAMERON. T.A. Churchill, London 1963, S.1
- Foerster, A.: Die Entwicklung der Gaumenmandel im ersten Jahr. Virch. Arch. path. Anat. 241, 418-427 (1923)
- GALINDO, B. and T. IMAEDA: Electron microscopic study of the white pulp of the mouse spleen. Anat. Rec. 143, 399-415 (1962)
- GALL, E.A.: The cytological identity and interrelation of mesenchymal cells of lymphoid tissue. Ann. N.Y. Acad. Sci. 73, 120-130 (1958)
- GAUDECKER, B.V. and K. HINRICHSSEN: Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Cytologie von Thymusrinde und Keimzentrum. Z. Zellforsch. 65, 139-162 (1965)

- GRANEY, D.O.: The uptake of ferritin by ileal absorptive cells in suckling rats. An electron microscope study. *Am.J.Anat.* 123, 227-243 (1968)
- - The uptake of ferritin by pinocytosis in intestinal lining cells of suckling rats. *Anat.Rec.* 148, 286 (1954)
- GUSEK, W.: Submikroskopische Untersuchungen zur Feinstruktur aktiver Bindegewebszellen. Veröff.aus der morphol.Path. Heft 64. G.Fischer Verl. Stuttg. 1962
- HAN, S.S.: The ultrastructure of the mesenteric lymph nodes of the rat. *Amer.J.Anat.* 109, 183-225 (1961)
- HAYWARD, A.F.: Changes in fine structure of developing intestinal epithelium associated with pinocytosis. *J.Anat.* 102, 57-70 (1967)
- HERRATH, E.v. u.N.DETTMER: Elektronenmikroskopische Untersuchungen an Gitterfasern. *Z.Wiss.Mikroskopie* 60, 282-289 (1951)
- HIRASAWA, Y. and H.TOKUTIRO: Electron microscopic studies: Normal human spleen. Especially on the red pulp and reticulo-endothel. cells. *Blood* 35, 201-212 (1970)
- HOSHINO, T.: Electron microscopic studies of the epithelial reticular cells of the mouse thymus. *Z.Zellforsch.* 59, 513-529 (1963)
- KENWORTHY, R.; J.M.STUBBS and G.SYME: Ultrastructure of small intestinal epithelium in weaned and unweaned pigs and pigs with post-weaning diarrhoea. *J.Path.Bact.* 93, 493-498 (1967)
- KOELLIKER, A.: Mikroskopische Anatomie oder Gewebelehre des Menschen. Leipzig 1852
- KRAEHENBUHL, J.-P., E.GLOOR and B.BLANC: Morphologie comparée de la muqueuse intestinale de deux espèces animales aux possibilités d'absorption protéique néonatale différentes. *Z.Zellforsch.* 70, 209-219 (1966)
- LATTA, S.J.: The histogenesis of dense lymphatic tissue of the intestine (Lepus); *Am.J.Anat.* 29, 159-212 (1921)
- LENNERT, K.: Lymphknoten. In: Hdb.d.speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, ed. by HENKE-LUBARSCH. Bd.I/3 A. Springer-VerT. Bln-Gö-Heidelbg. 1961

- LENNERT, K.: Bildung und Differenzierung der Blutzellen, insbesondere der Lymphozyten. - Verh. dtsh. Ges. Path. 50. Tagung, 163-215. Herausg. W. GIESE Stuttgart Gustav-Fischer (1966)
- MARKS, P.A.; RIFKIND, R.A.; DANON, D.: Maturation of erythroid cells. Biochemical and ultrastructural analysis. - Trans. Ass. Amer. Phys. 76, 34 (1963)
- MARSHALL, A.; WHITE, R.: Reactions of the reticular tissue to antigens. - Brit. J. Exp. Path. 31, 157-174 (1950)
- MASSHOFF, W.; FROSCH, B.: Untersuchungen über den Reaktionsablauf im Lymphknoten. - Virch. Arch. path. Anat. 331, 666-695 (1958)
- MASSHOFF, W.: Vergleichende Cytologie im leistungssteigerten Lymphknoten. - Verh. Dtsch. Ges. Path. 37, 190-192 (1953)
- MAXIMOW, A.: Bindegewebe und blutbildende Gewebe. In: Handbuch der normalen mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd II/1, 232-583 Berlin, Springer (1927)
- MERKER, H.J.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Fibrillogenese im menschlichen Granulationsgewebe. In: Langenbecks-Arch. Klin. Chir. 297, 411-423 (1961)
- - Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Fibrillogenese in der Haut menschlicher Embryonen. - Z. Zellforsch. 53 411-430 (1961)
- MERKER, W. ; MERKER, H.J.: Das elektronenmikroskopische Bild der Plasmazellen aus der Milz und den Lymphknoten von Ratte, Maus und Kaninchen. - Beitr. Silikose-Forsch. 75, 25-58 (1962)
- MERKER, H.J.: Die Veränderungen der Rattenvagina im Zyklus und unter experimentellen Bedingungen. - Habil. -Schrift F.U. Berlin (1963)
- - Die Lysosomen, eine neue Zellorganellgruppe. - Berliner Med. 15, 237-244 (1964)
- - Struktur und Funktion der Lysosomen. In: Materia Medica Nordmark Nov. (1965)
- - Elektronenmikroskopische Morphologie der intestinalen Resorption. - Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 53, 57-79 (1969)
- Refine structure of the mesenchymal intercellular substance. - Bad Dürkheimer Symposium (1972)
Pflüger's Archiv, (im Druck)

- MOE, R.E.: Electron microscopic appearance of the parenchyma of lymph nodes. *Amer.J.Anat.* 114, 341-369 (1964)
- MOELLENDORFF, W.v.: Bindegewebsstudien . V. Die Ableitung der entzündlichen Gewebsbilder aus einer den Bindegeweben gemeinsamen Zellbildungsfolge. *Z.Zellforsch.* 6, 61-150(1927)
- ✓ - Bindegewebsstudien. VIII. Über die Potenzen der Fibrocyten des erwachsenen Bindegewebes in vitro. *Z.Zellforsch.* 9, 183-228 (1929)
- MORI, M.; Y. ISHII and T. ONOE: Ultrastructural study of germinal centers in human lymph nodes with correspondence to zonal differentiation. *J.Ret.Endo.Soc.* 6, 140-157 (1969)
- ' -- Studies on the germinal center: III. Ultrastructural study of mitotic cells in human lymph node germinal centers. *Z.Zellforsch.* 112, 158-165 (1971)
- MOVAT, H.Z. and N. FERNANDO: The fine structure of connective tissue. I. The fibroblast. *Exp.Mol.Path.* 1, 509-534 (1962)
- - - - The fine structure of lymphoid tissue. *Exp.Mol.Path.* 3, 546-568 (1964)
- - - - The fine structure of the lymphoid tissue during antibody formation. *Exp.Mol.Path.* 4, 155-188 (1965)
- MÖLLER-HERMELINK, H.-K.u.R. CAESAR: Elektronenmikroskopische Untersuchung der Keimzentren in menschlichen Tonsillen. *Z.Zellforsch.* 96, 521-547 (1969)
- NOACK, W.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Entstehung von Phagozyten und Fibroblasten auf peritonealen Implantaten. *Blut* 21, 35-47 (1970)
- NOVIKOFF, A.B.; E. ESSNER: Cytological studies on two functional hepatomas. Interrelations of endoplasmatic reticulum, golgi apparatus and lysosomes. *J.Cell.Biol.* 15, 140- (1962)
- - - - u.N. QUINTANA: Golgi apparatus and lysosomes. *Fed.Procc.* 23, 1010 - (1964)
- OSTERLAND, U.: Mikromorphologische Untersuchungen über das lymphoepitheliale Gewebe. Dissertation an der Med.Fak.der F.U.Berlin 1957

- POLICARD,A.; A.COLLET et J.C.MARTIN: Les cellules du reticulum et les cellules basophiles du ganglion à l'état normal et en réaction antigénique précoce. *Nouv.Rev. Fr.Hémat.* 2, 159-171 (1962)
- RIFKIND,R.A., D.DANON and P.A.MARKS: Alterations in polyribosomes during erythroid cell maturation. *J.Cell Biol.* 22, 599 (1964)
- SCHWARZ,W.: Heutige Vorstellungen über die ultra-mikroskopische Struktur des Bindegewebes. In: *Struktur und Stoffwechsel des Bindegewebes*. G.Thieme Verl. Stuttgart 1960.
- - Fibrillogenese und Bildung der elastischen Fasern. *Arch.Biol. (Liège)* 75, 369-396 (1964)
- - Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Bildung elastischer Fasern in der Gewebekultur. *Z.Zellforsch.* 63, 636-643 (1964)
- - Die Beziehungen zwischen Proteoglykanen und Kollagen. *Bad Bramstedter Symposium 1972* im Druck
- SORENSEN,G.D.: An electron microscopic study of popliteal lymph nodes from rabbits. *Amer.J. Anat.* 107, 73-96 (1960)
- STOECKENIUS,W.: Weitere Untersuchungen am lymphatischen Gewebe. *Vhdl.Dt.Ges.Path.* 41, 304-314 (1957)
- - Elektronenoptische Untersuchungen am Retikulum der Milz. *Vhdl.Dt.Ges.Path.* 42, 351-353 (1958)
- STOLPMANN,H.J. Bildung und Differenzierung der Zellen im lymphoreticulären Gewebe. *Elektronenoptische Untersuchungen am postnatalen und am ausgereiften stimulierten Lymphknoten der Maus*. Habilitationsschrift Inst.f.Path. F.U.Berlin 1969
- WISSIG,S.L. and D.O.GRANEY: Membrane modifications in the apical endolytic complex of ileal epithelial cells. *J.Cell Biol.* 39, 564-583 (1968)
- HUMMEL,K.P.: The structure and development of the lymphatic tissue in the intestine of the albino rat. *Am.J.Anat.* 57, 351-383 (1935)
- PIRRO, A.F.: Le vene postcapillari del parenchima nella tonsilla palatina umana. *Quad. di anat. practica* 10, 86-125 (1954,1955)

Bei der Drucklegung der vorstehenden Arbeit wurden mit Genehmigung des Referenten folgende Abbildungen fortgelassen: Abb. 2, 4, 6, 10, 11, 12, 17, 18, 22, 23, 24, 26, 28, 30, 31, 33 und 36, 37, 39. Diese Abbildungen sind im Original enthalten.

Abb. 1:

Lichtmikroskopische Aufnahmen von Peyer'schen Plaques aus dem Appendix. Gute Abgrenzung zum Stroma hin. Wall reifer Lymphocyten ($\checkmark$) bis zum Epithel ($\checkmark$)

L = Lumen

A. Vergr.: 1 : 56

B. Vergr.: 1 : 88

C. Vergr.: 1 : 141

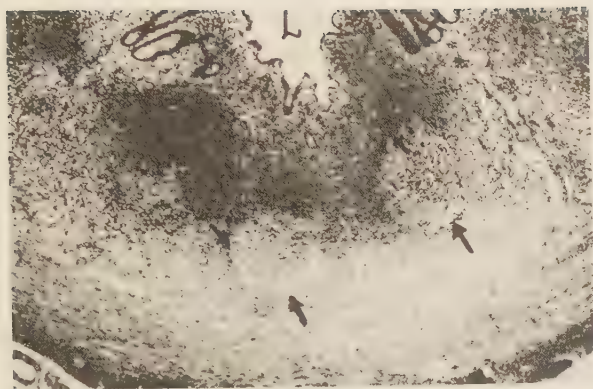


Abb. 3:

Übersichtsbild aus dem Randbereich eines Peyer'schen Plaques einer erwachsenen Ratte mit dichtgepackten unreifen (UL) und reifen (L) Lymphocyten und dazwischensliegenden Makrophagen (M) und Fibrocyten bzw. Fibroblasten (F). Am Rand des Parenchyms ein Lymphgefäß mit dünnem Endothel (E), im Lumen Lymphocyten (L) und ein Monocyt (Mo). Außerhalb des Peyer'schen Plaques Bindegewebe mit Fibrocyten (F) und Bündel kollagener Fibrillen (Ko)

Vergr.: 1:6600

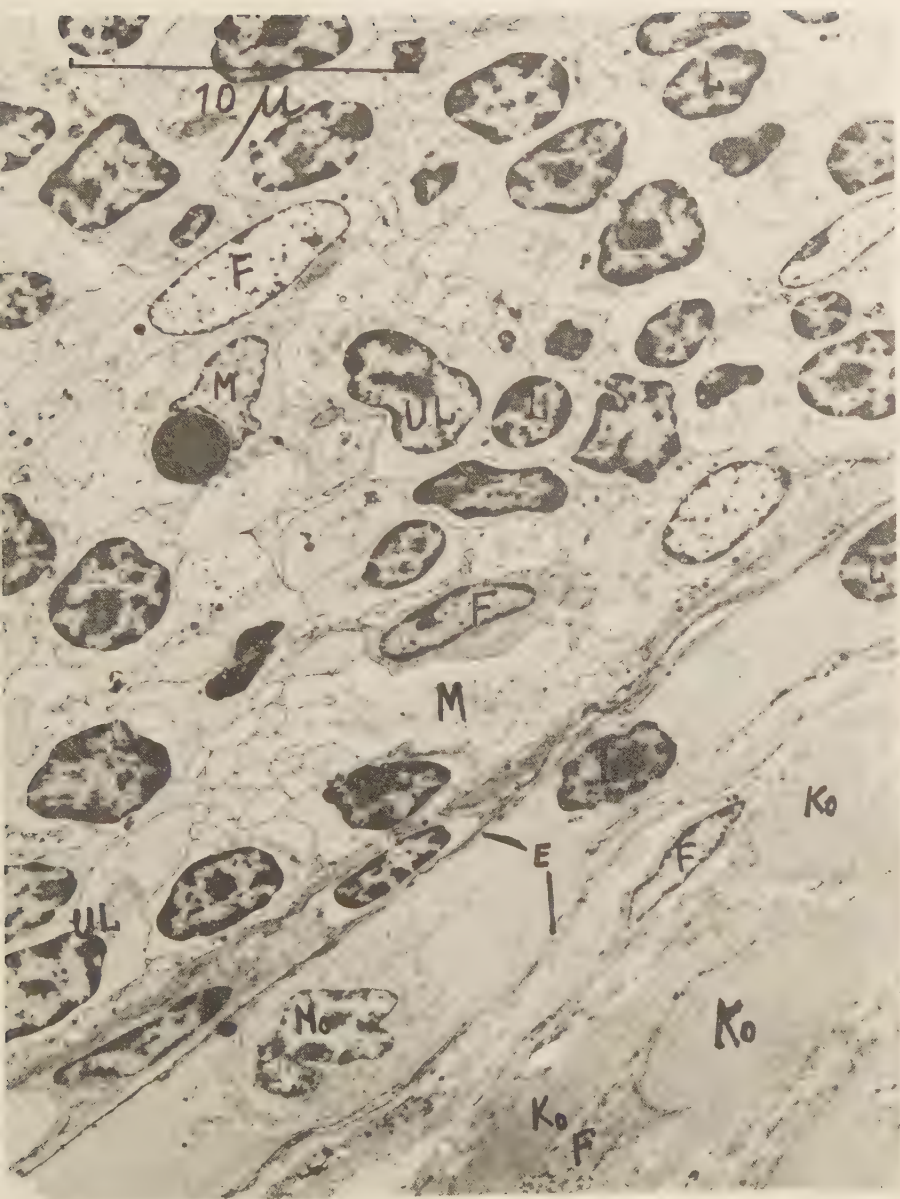


Abb. 5:

Fibroblast (F) aus dem Peyer'schen Plaques einer 24-Tage alten Ratte. Retikuläre Zellform mit vielen unterschiedlich langen und breiten Fortsätzen zwischen den benachbarten Lymphocyten (L). Ovaler, leichtgekerbter Kern mit großem Nukleolus (No). Dunkles Hyaloplasma mit großem Golgi-Apparat (G) und Hohlräumen des rauhen endoplasmatischen Retikulums (x)

Vergr.: 1:30 000

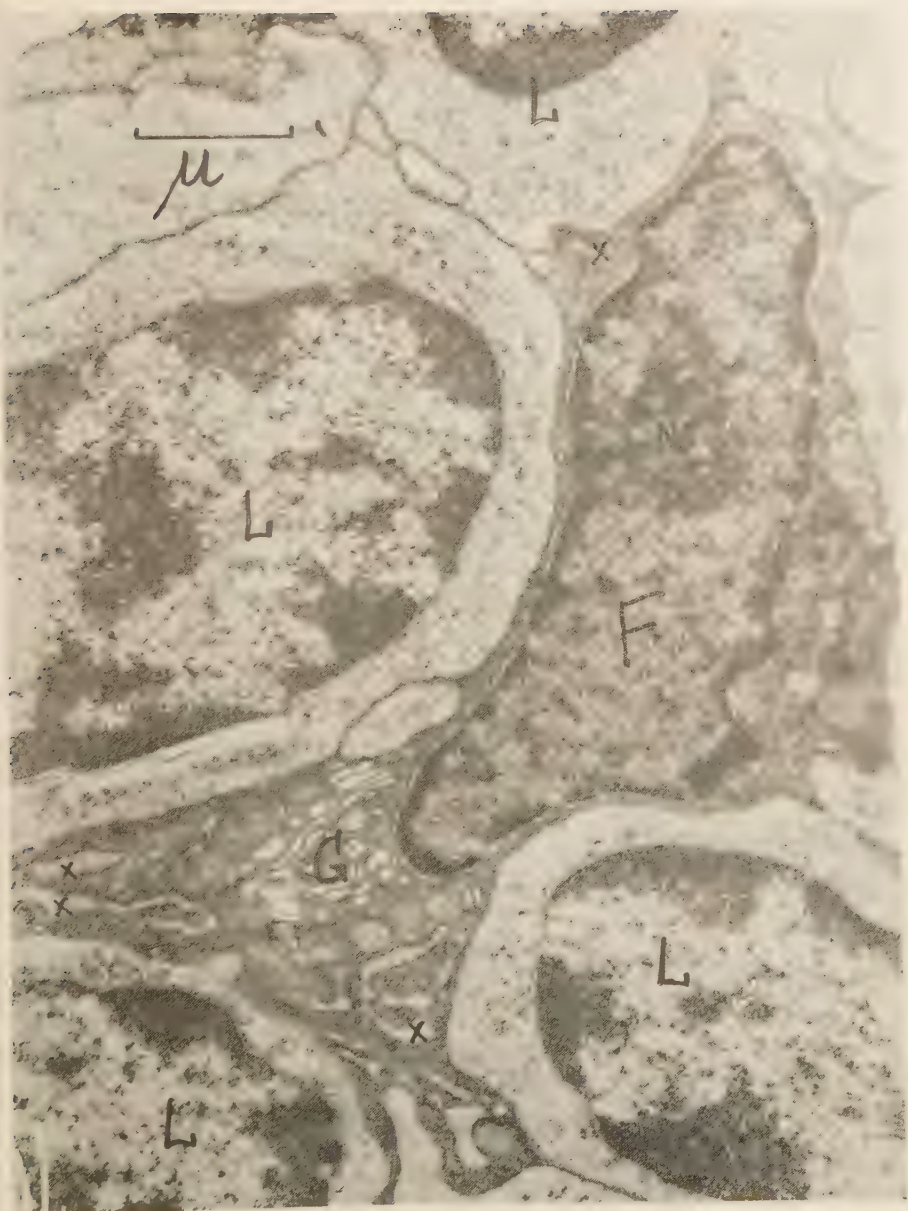


Abb. 7:

Fibrocyt (F) aus einem Peyer'schen Plaques einer erwachsenen Ratte mit großem Kern, kleinen Golgiapparaten (G) und einigen Hohlräumen des rauhen endoplasmatischen Retikulums (x). In der Nachbarschaft Lymphocyten (L). Enger räumlicher Kontakt zu einer kleinen Retikulinfaser (y) Li=Lipideinschluß M= Mitochondrien.
Vergr.: 1: 23 000

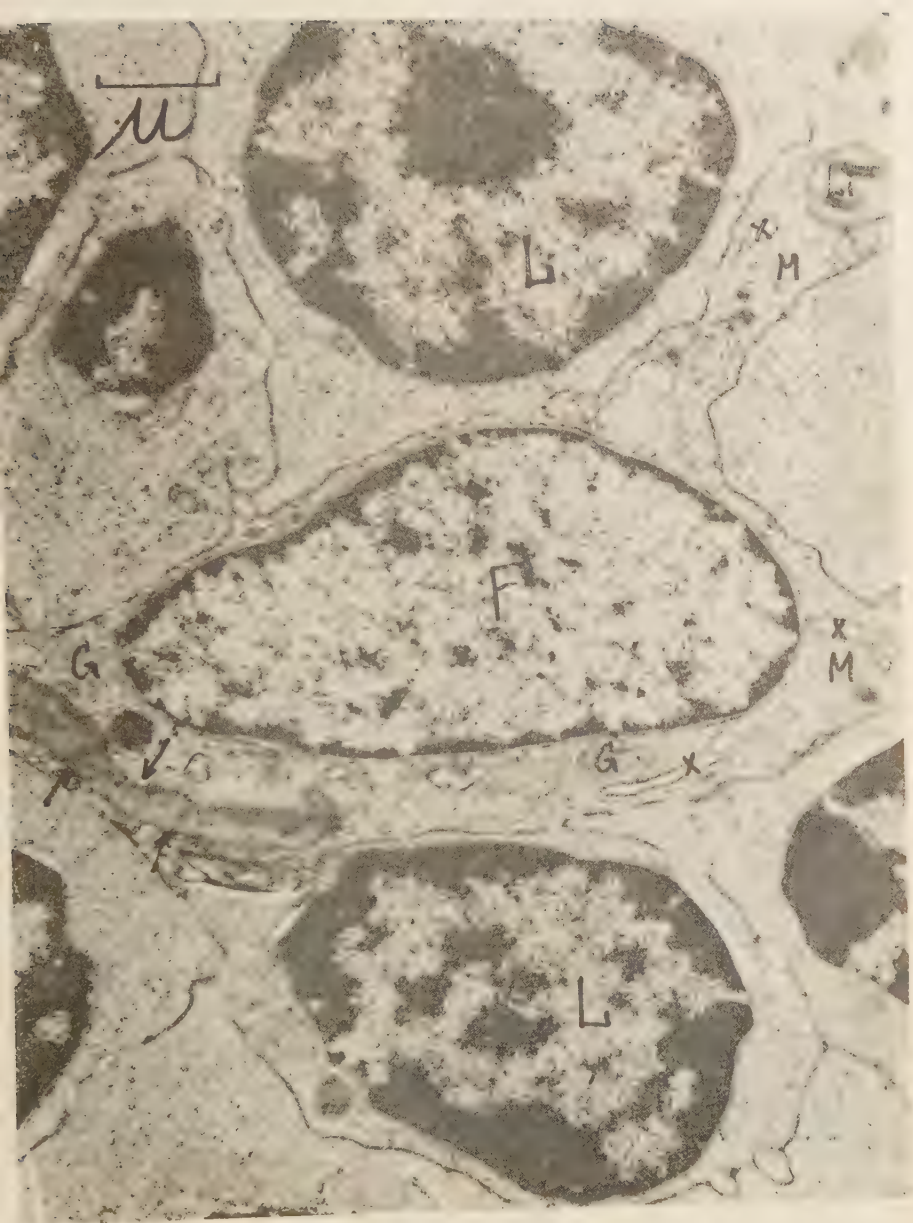


Abb. 8:

Erwachsene Ratte. Kleine fast homogen elektronendichte
Retikulinfaser (✓). Zwischen Zellen der lymphocytären
Reihe.

Vergr.: 1: 56 000

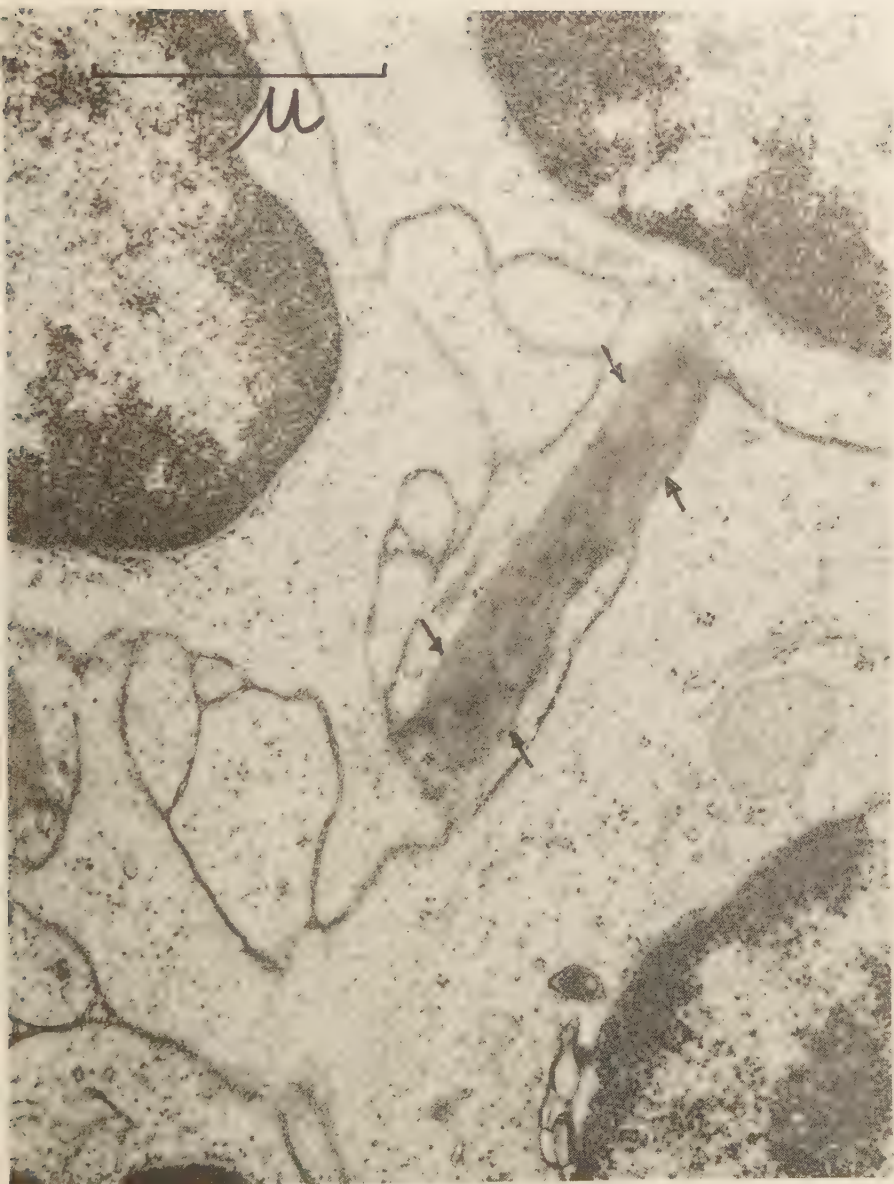


Abb. 9:

Elektronendichte Retikulinfaser aus einem Peyer'schen Plaques einer erwachsenen Ratte mit quergestreiften Fibrillen im Längsschnitt (↓) und im Querschnitt (*) in einer feingranulären Matrix. In der Umgebung plattenförmige Fortsätze von Fibrocyten (F) und Zellen der lymphocytären Reihe (L) mit Kernen (N), kleinen Hohlräumen des ER (x), freien Polysomen (O), Mitochondrien (M). ZM= Zellmembran

Vergr.: 1: 56 000



Abb. 13:

Makrophage aus einem Peyer'schen Plaques einer
24-Tage alten Ratte mit tief gekerbtem Kern (N),
rauhem ER (x), Mitochondrien (M), phagocytotischen
Einschlüssen (*) und vielen vesiculären Strukturen
(O)

Vergr.: 1 : 20000



Abb. 14:

Makrophage (M) aus einem Peyer'schen Plaques einer erwachsenen Ratte mit großem Golgiapparat (G), einigen phagocytotischen Einschlüssen (x) und einem phagocytierten, bereits stark verdichteten Lymphocyten (*)

L = Zellen der lymphatischen Reihe

Vergr.: 1 : 23 000

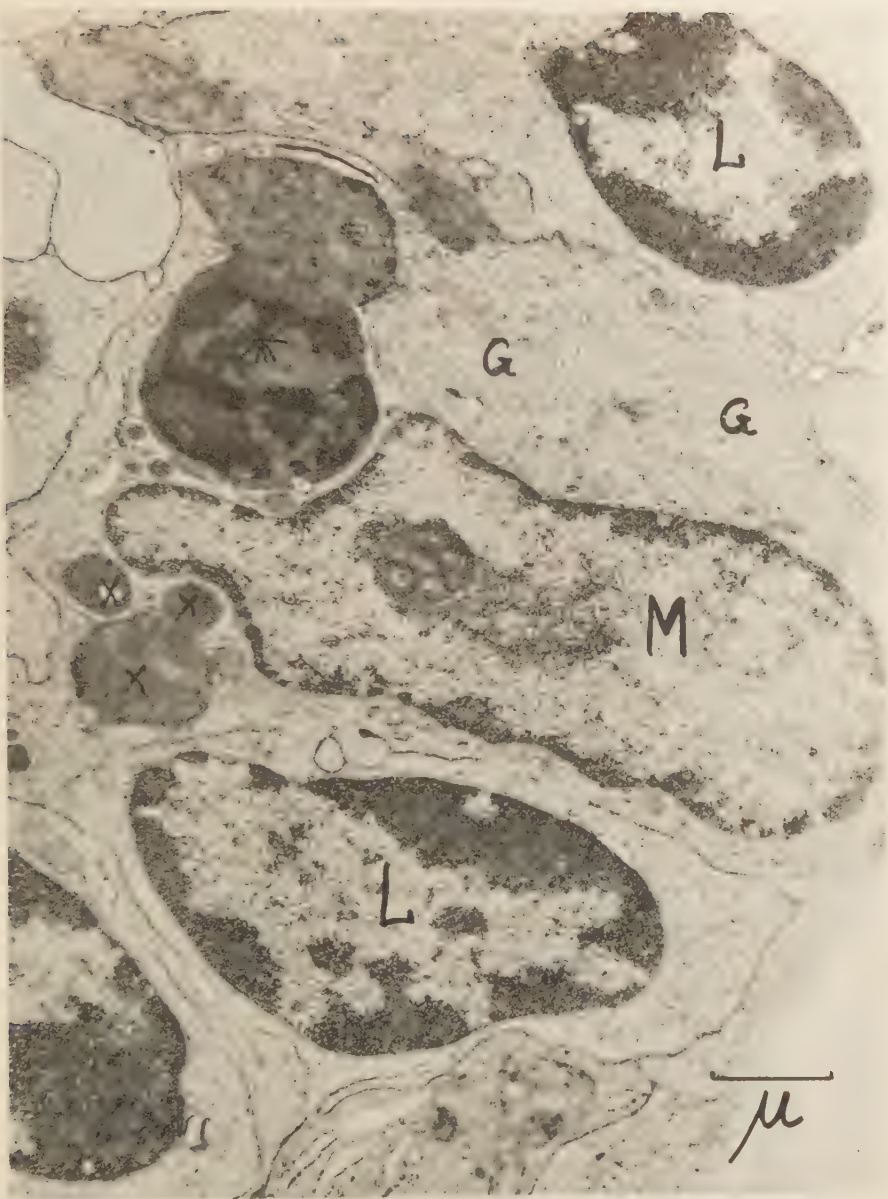


Abb. 15:

Übersichtsbild aus einem Peyer'schen Plaques einer erwachsenen Ratte mit Anschnitten von Makrophagen (M), Fibroblasten (F) und Lymphocyten (L). Makrophage 1 (M₁) mit typischer Anordnung des rauhen ER.
Vergr.: 1 : 16 000

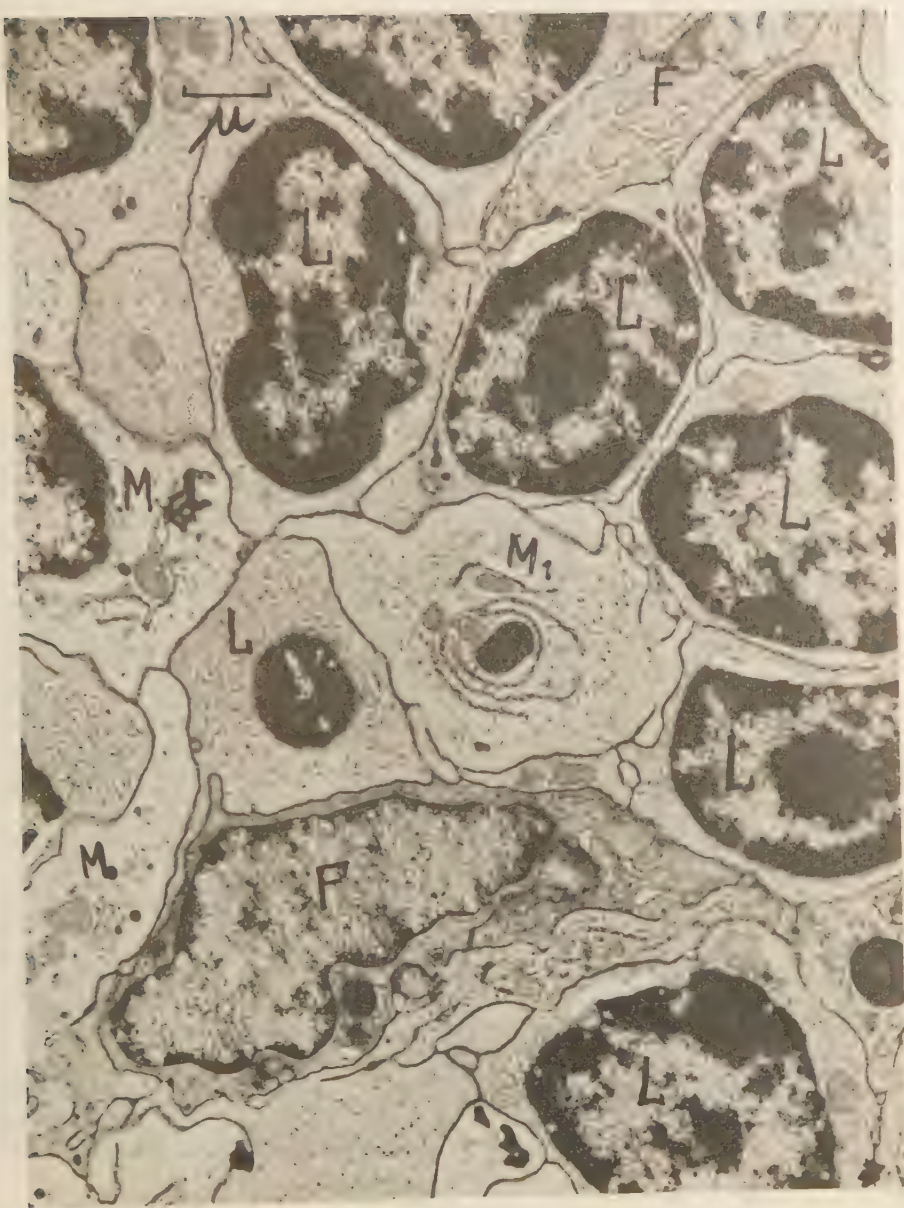


Abb. 16:

Anschnitt eines Makrophagen aus einem Peyer'schen Plaques einer erwachsenen Ratte mit phagocytierte Zelle (*), anderen dichten, phagocytotischen Einschlüssen (x), reichlich rauhem ER (✓), einzelnen freien Polysomen (O) und Mitochondrien (Mi)

L = Zellen der lymphatischen Reihe

ZM = Zellmembran

Vergr.: 1: 24 000



Abb. 19:

Germinoblast (GB) aus einem Peyer'schen Plaques
einer erwachsenen Ratte mit zahlreichen freien
Polysomen, fehlenden anderen Zellorganellen
und einem aufgelockerten Kern (N). Ringsherum
Zellen der lymphatischen Reihe (L).

ZM=Zellmembran

Vergr.: 1 : 21 000

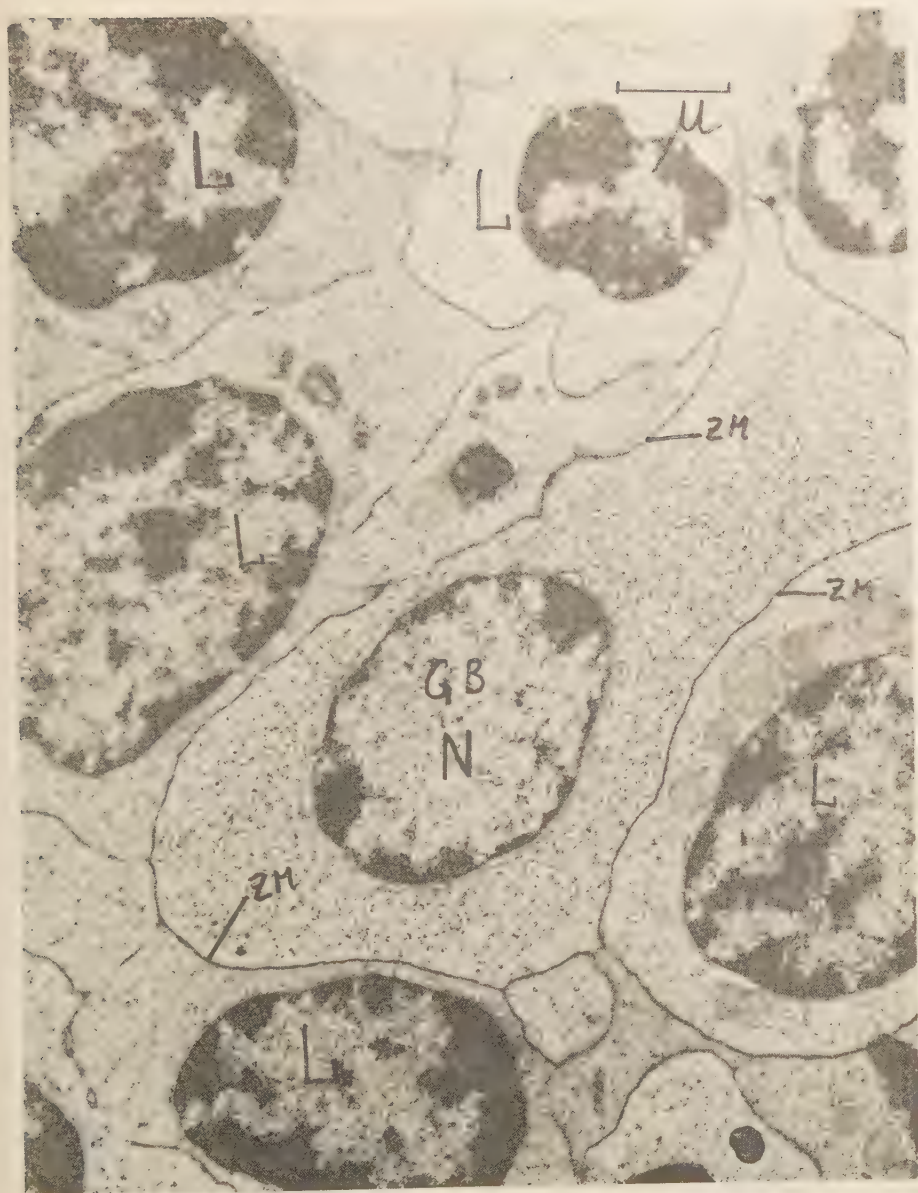


Abb. 20:

Germinoblast aus einem Peyer'schen Plaques einer 24-Tage alten Ratte mit sehr aufgelockertem Kern (N) und bereits 3 größeren Nucleoli (No). Im Cytoplasma wenig Zellorganellen, z.B. einige Mitochondrien (Mi) und Hohlräume des rauhen ER (x), aber zahlreiche freie Polysomen (O)

✓ = Kernporen

Vergr.: 1 : 20 000



Abb. 21:

Übergangsform zwischen Germinoblast und Immunoblast aus einem Peyer'schen Plaques einer 24-Tage alten Ratte mit aufgelockertem Kern (N) und bereits deutlichem Nucleolus (No). Im Cytoplasma noch viele freie Polysomen, aber bereits ein großer Golgi-Apparat (G), einzelne Hohlräume des rauhen ER (↓) und größere Mitochondrien (Mi). In der Umgebung Zellen der lymphatischen Reihe (L).

ZM = Zellmembran

Vergr. 1:20 000

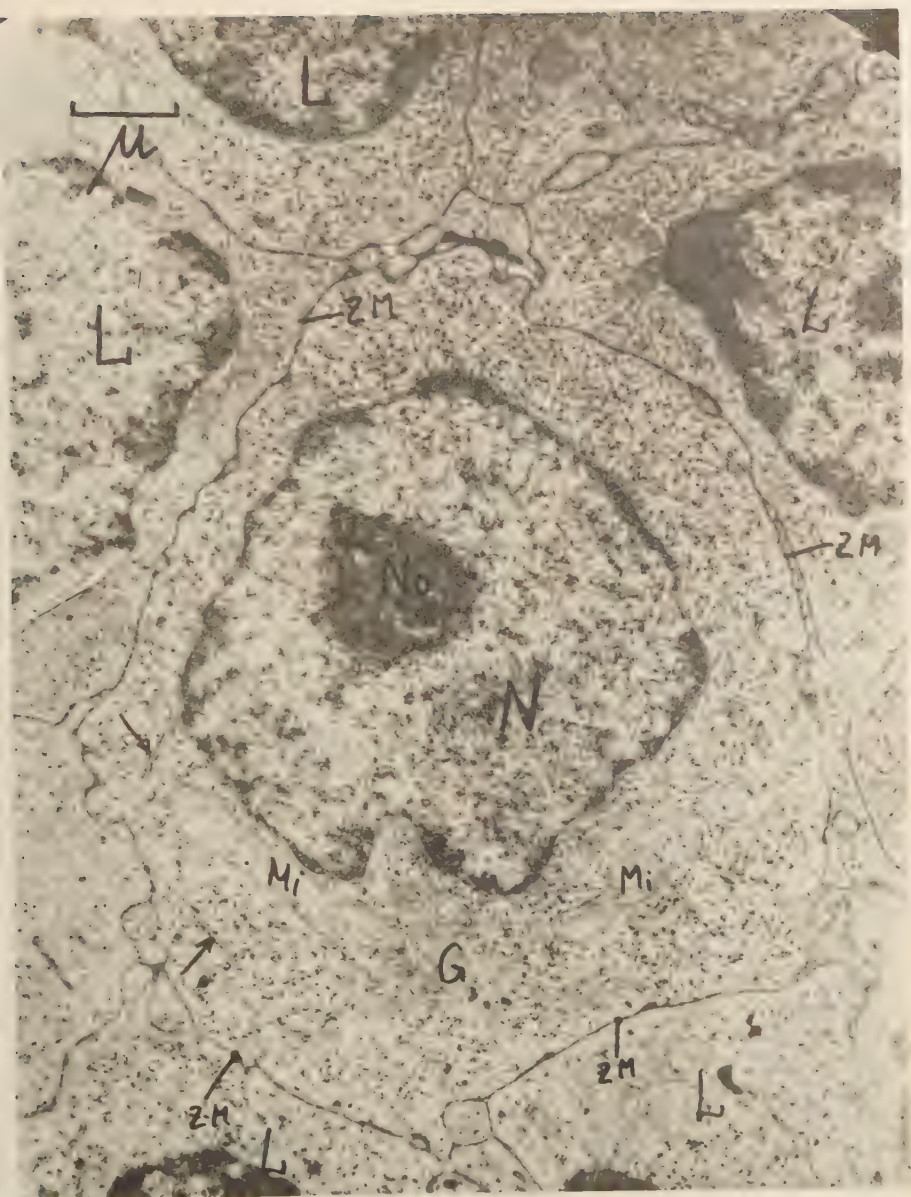


Abb. 25:

Immunoblast (Richtung Plasmazellen) aus einem
Peyer'schem Plaques einer erwachsenen Ratte
mit einem großen Golgi-Apparat (G), rauhem
ER (✓), Mitochondrien (Mi) und vielen freien
Polysomen (O)

N = Nucleus

Vergr.: 1 : 26 000

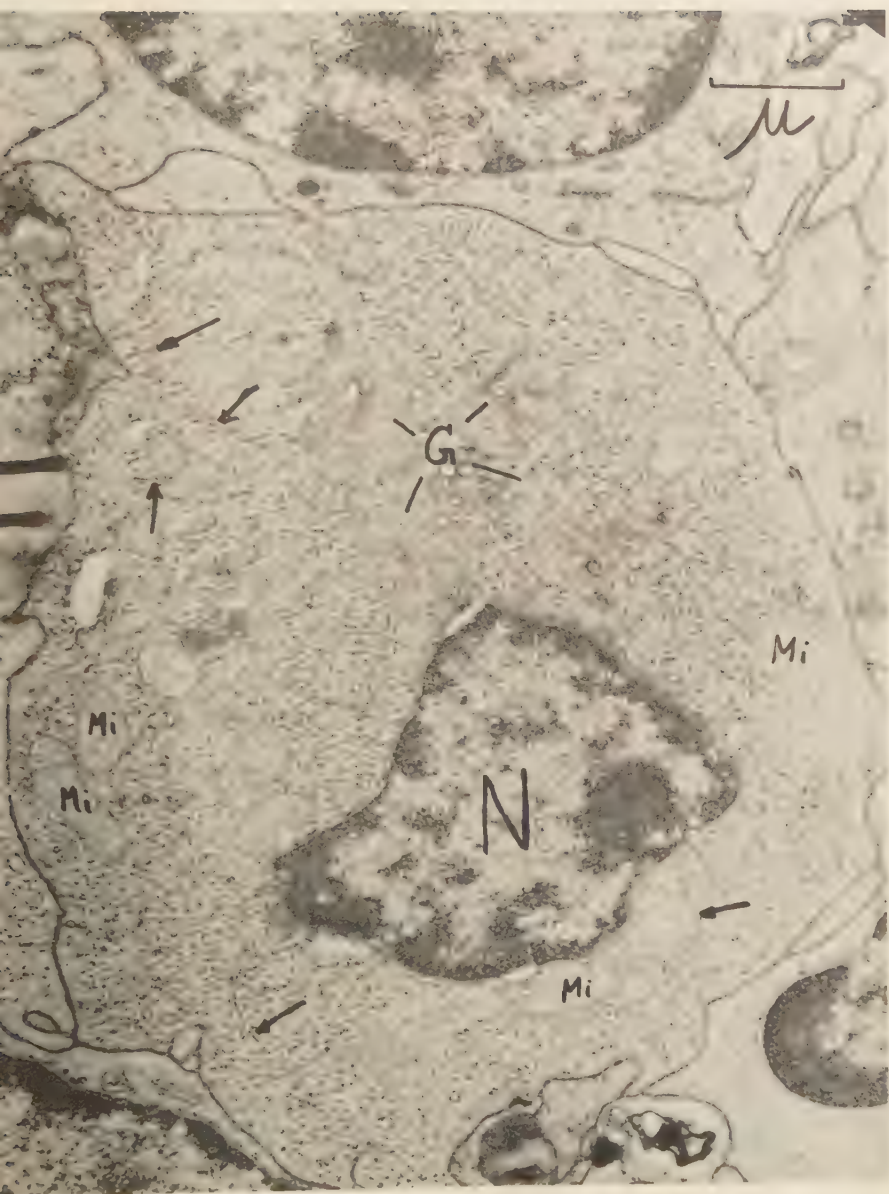


Abb. 27:

Immunoblast (Richtung Lymphocyt) aus einem Peyer'schen Plaques einer erwachsenen Ratte mit noch aufgelockertem Kern (N), großen Nucleoli (No). Im Cytoplasma noch zahlreiche freie Polysomen (O), aber bereits große Mitochondrien (Mi) und einzelne kleine Granula (↓).

L = Zellen der lymphatischen Reihe

M = Makrophage

* = Retikuläre Fasern

Vergr.: 1 : 23 000



Abb. 29:

Unreife Plasmazelle aus einem Peyer'schen Plaques
einer erwachsenen Ratte. Kern (N) bereits verdichtet.
Im Cytoplasma lange, schmale Hohlräume des rauhen ER
(x) in angedeutet konzentrischer Lage, einzelne dunkle
Granula (✓) und große Mitochondrien (Mi)
Vergr.: 1 : 30 000

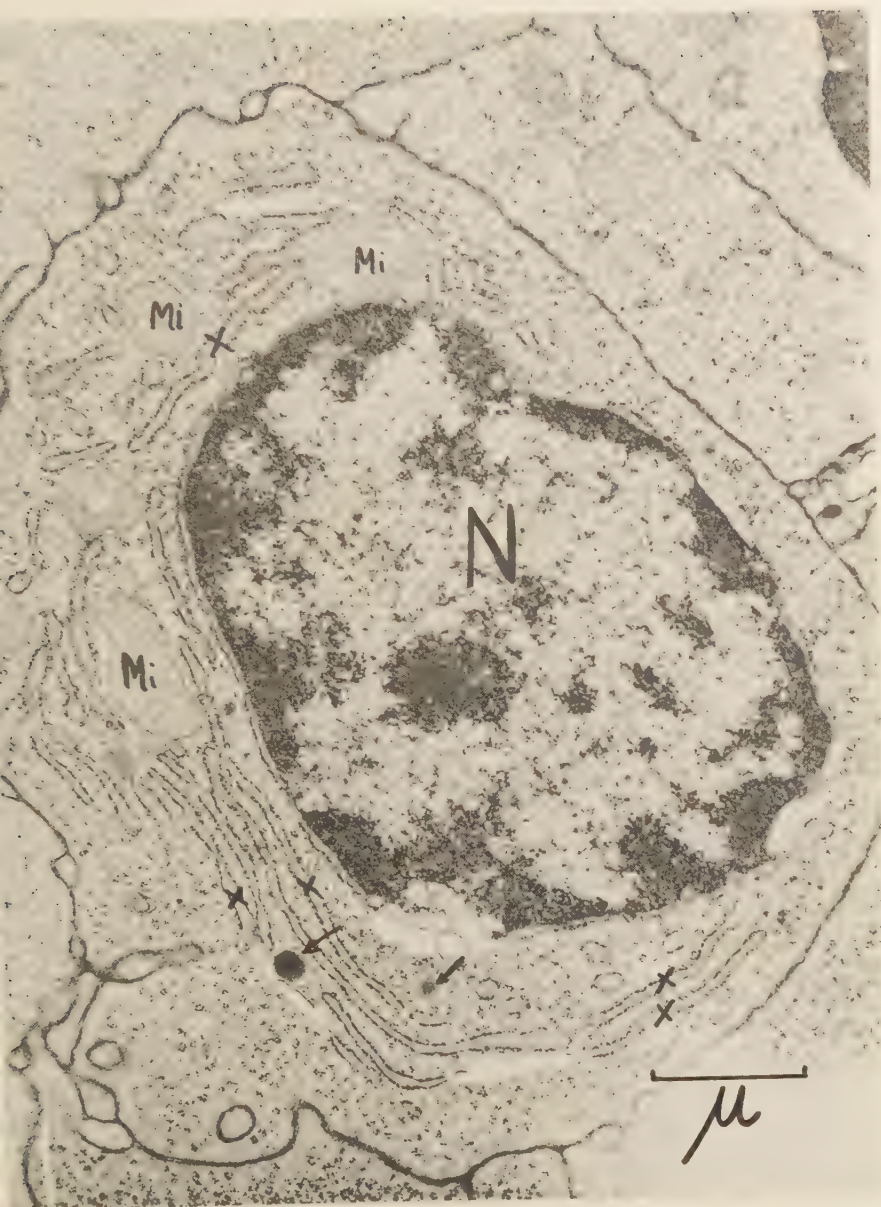


Abb. 32:

Plasmazelle aus dem Randbereich eines Peyer'schen Plaques einer erwachsenen Ratte mit stark verdichtetem Chromatin ($\star$) im Kern (N) in angedeuteter Radspeichenform, einem großen Golgi-Apparat (G) mit Golgi - Granula (ψ), zahlreichen gefüllten Hohlräumen des rauhen ER (x) und Mitochondrien (Mi)

Vergr.: 1 : 26 000

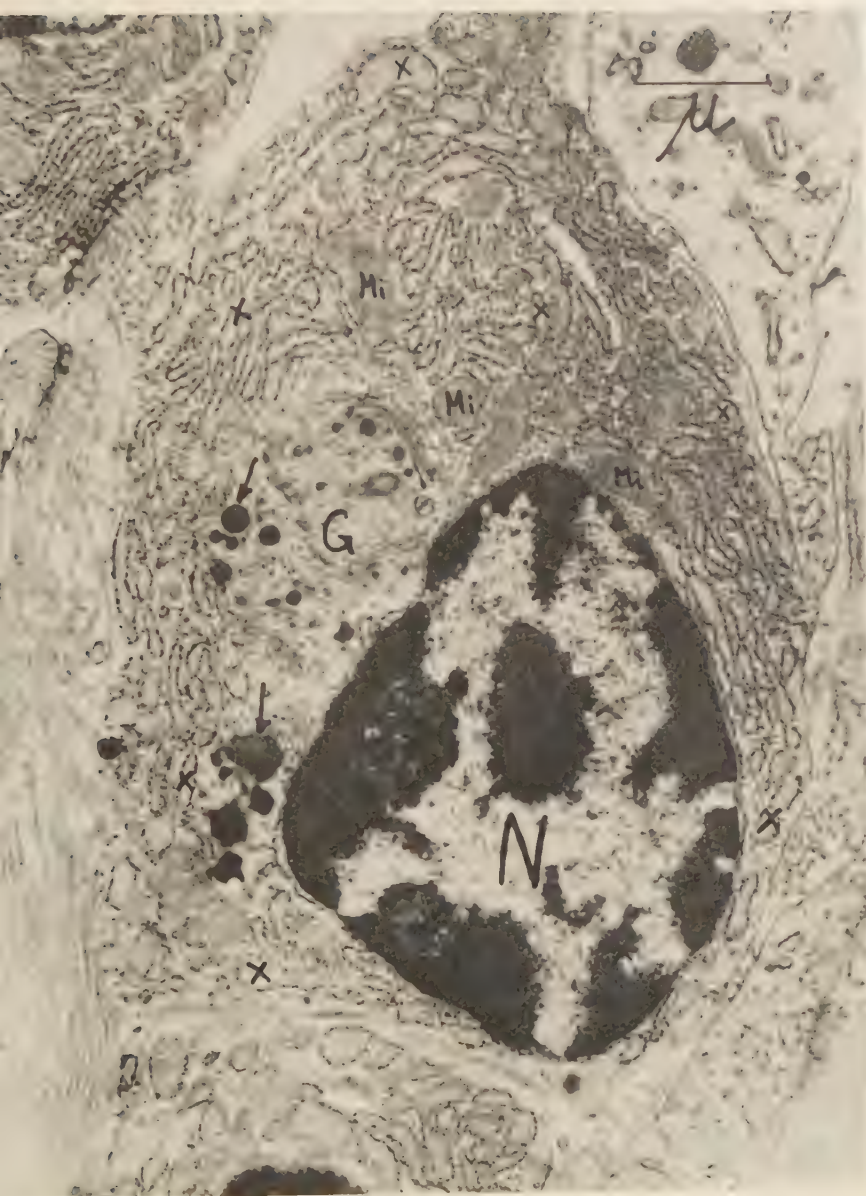


Abb. 34:

Unreife Lymphocyt aus einem Peyer'schen Plaques einer 24-Tage alten Ratte, Kern (N) im Beginn der Verdichtung, Mitochondrien (Mi) bereits aggregiert, einzelne dichte Granula (✓) oder Hohlräume des rauhen ER (x) und freie Ribosomen (O).

Vergr.: 1 : 20 000

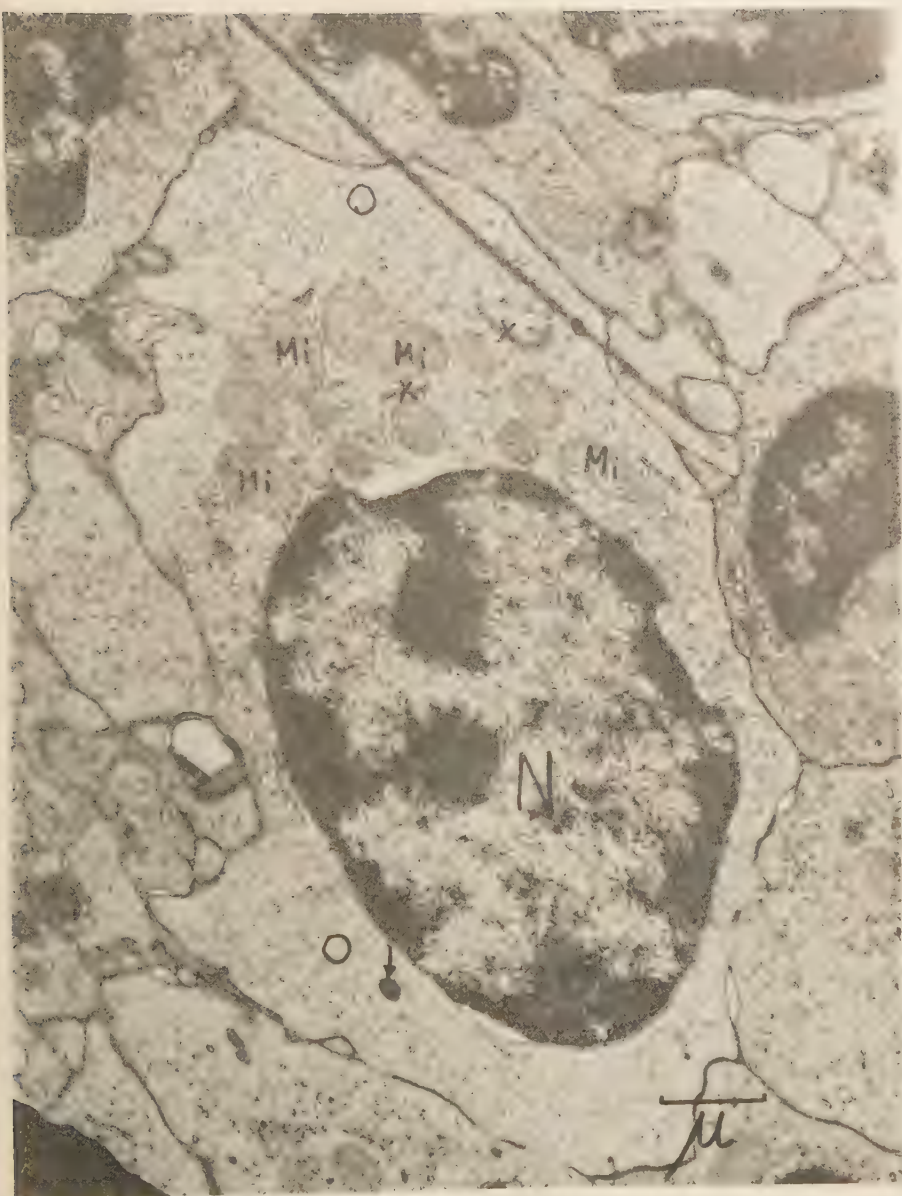


Abb. 35:

Lymphozyt aus einem Peyer'schen Plaques einer erwachsenen Ratte. Schmäler Cytoplasmasaum um den relativ großen Kern (N) mit verdichtetem Chromatin. Aggregierte Mitochondrien (Mi), einzelne dunkle Granula (↓), vereinzelt freie Ribosomen. An einzelnen Stellen Zonula occludens (⌞) und "close contacts" (⌞)

Vergr.: 1 : 26 000

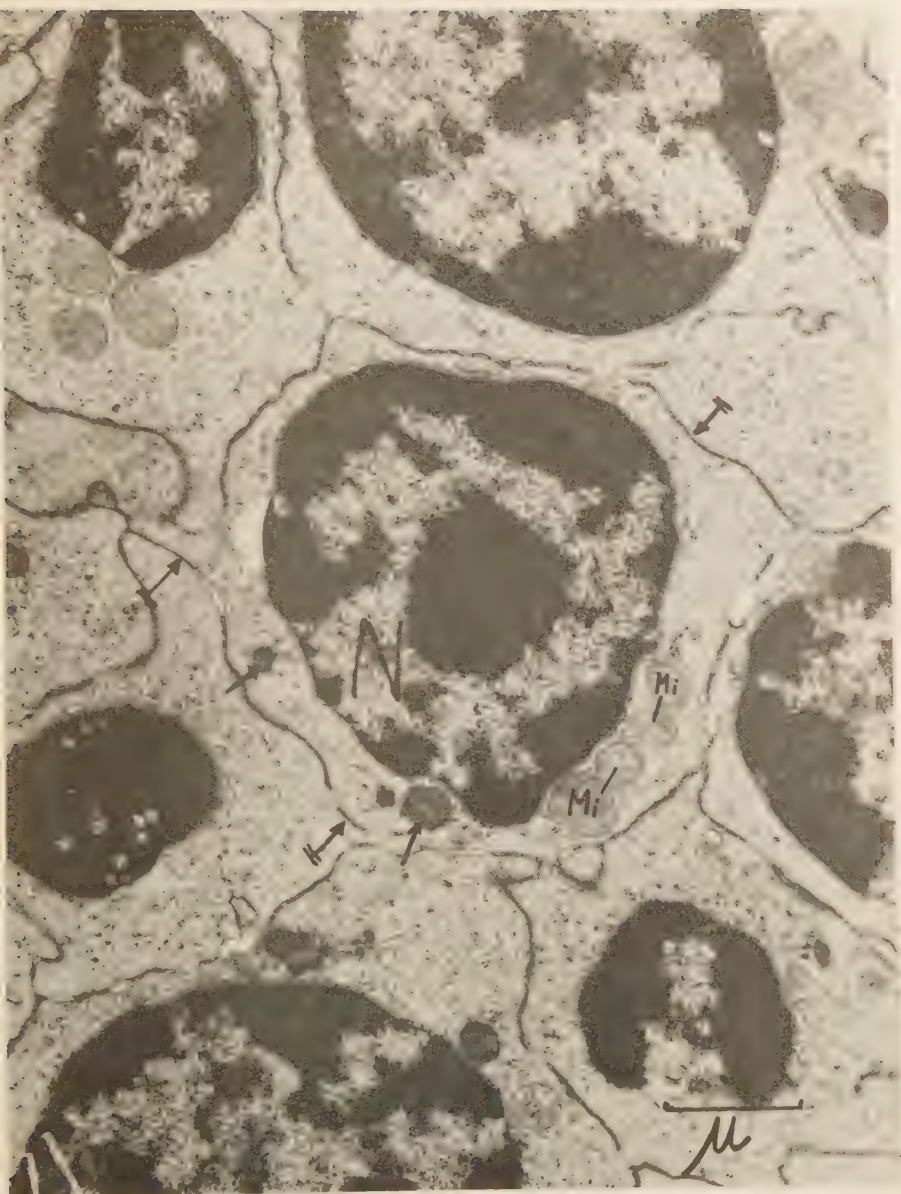


Abb. 38:

Kapillare aus einem Peyer'schen Plaques einer
24-Tage alten Ratte. Im Lumen Erythrocyten (Er)

E = Endothel

F = Pericyten-ähnlicher Fibrocyt mit rauhem ER (x).

Unter dem Endothel Basalmembran ähnliches Material
(↓). In der Umgebung verschiedene Reifungsstufen
der Lymphocytären Reihe (L).

Vergr.: 1 : 13200

$\overline{\mu}$

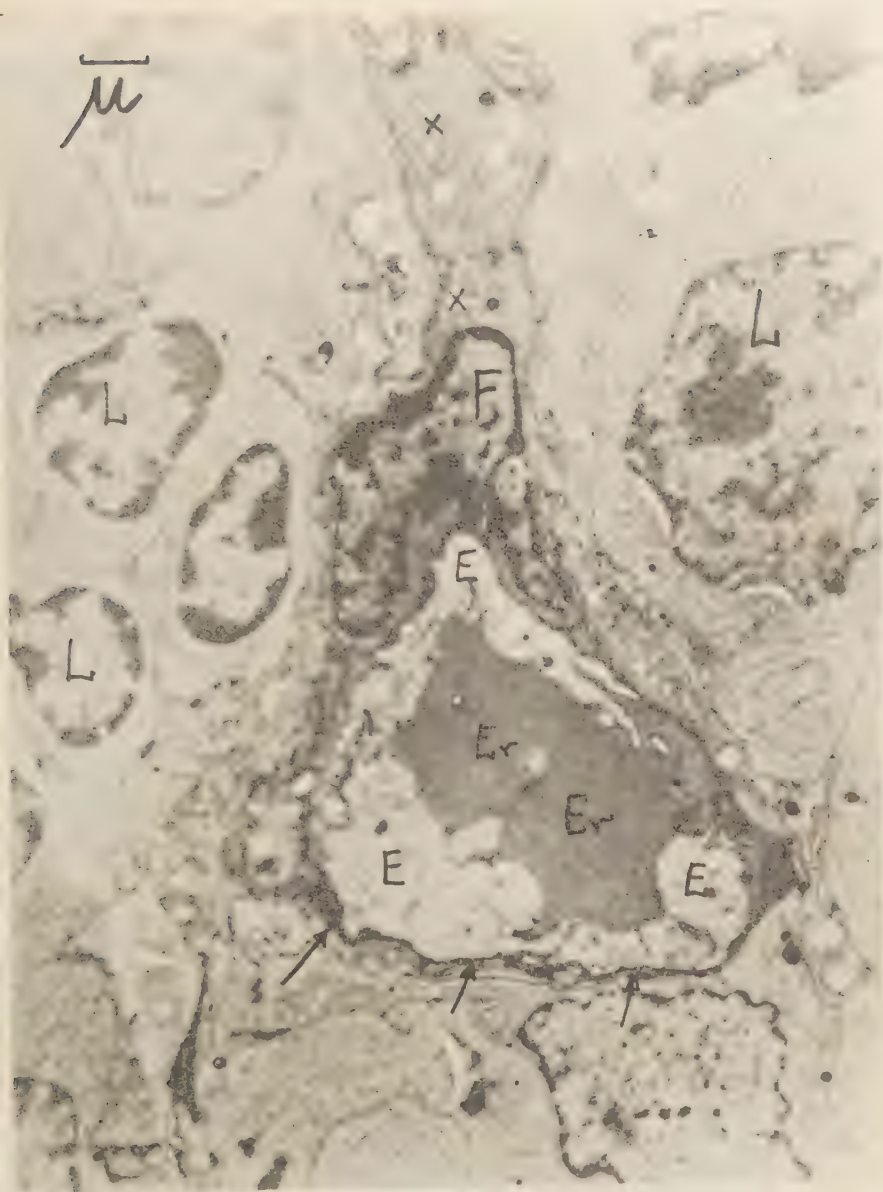
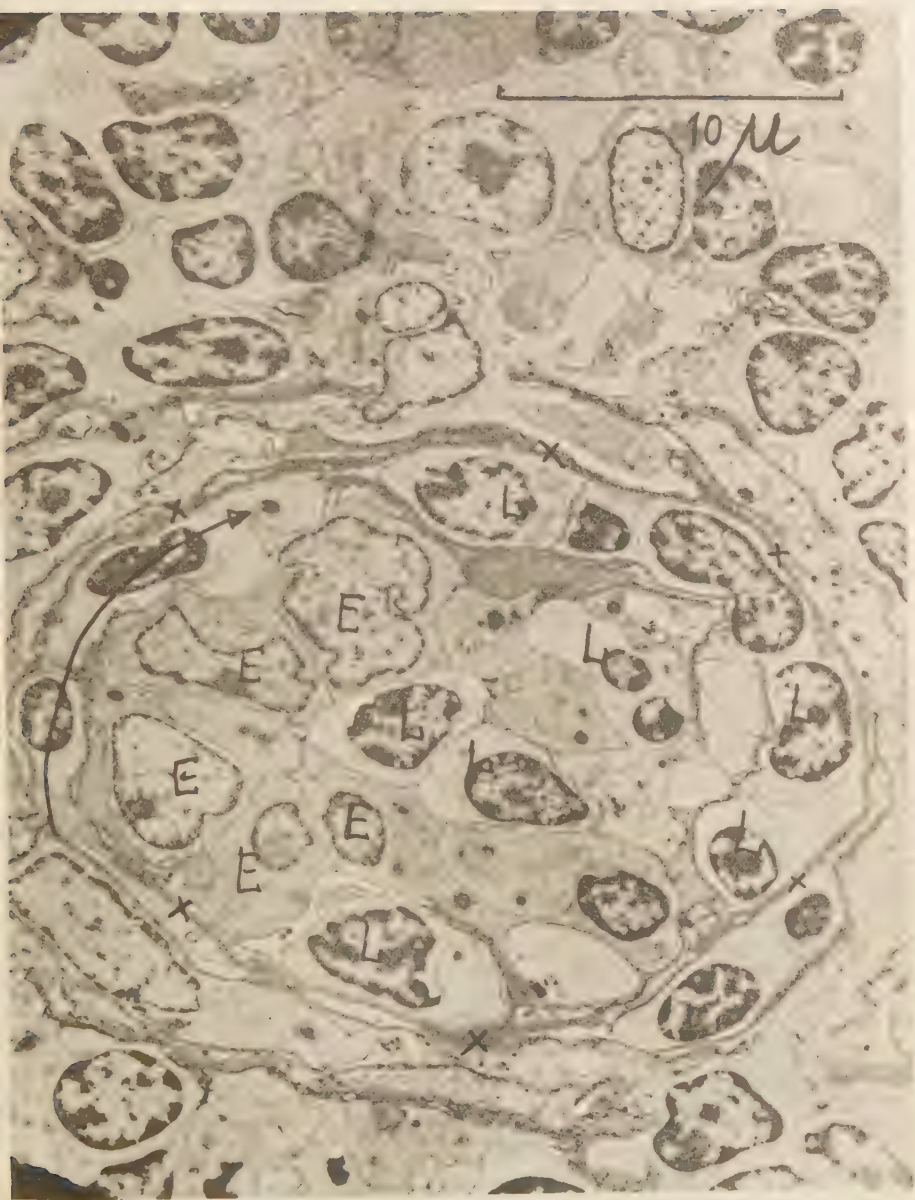


Abb. 40:

Postkapilläre Vene aus einem Peyer'schen Plaques einer erwachsenen Ratte. Geschlossenes Lumen, mehrreihiges Endothel (E) und zahlreiche Lymphocyten (L), an einer Stelle die Basalmembran (x) durchbrechend (↓).

Vergr.: 1 : 6600



Herrn Prof.Dr.med.H.-J.MERKER danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas, die zahlreichen Anregungen und die Korrekturen.

Herrn Prof.Dr.med.E.von HERRATH danke ich für seine Unterstützung und die Erlaubnis, die Untersuchungen in seinem Institut durchzuführen.

Für die freundlich gewährte Hilfe bei der Anfertigung der Ultradünnschnitte danke ich Frau Ulrike KRÖGER und Herrn J. KRETSCHMER für die Anfertigung der Bilder. Mein Dank gilt auch Herrn Dipl.Biol.R. ROETZ für seine stete Hilfsbereitschaft.

Lebenslauf

Am 12. August 1938 wurde ich als Sohn des Kaufmannes Visit SETHAVANICH und seiner Ehefrau Sin geb. Bangmulnak, in Phichit/Thailand, geboren.

Von 1945-1955 besuchte ich in Phichit die Grundschule, danach in Bangkok das TRIUM UDOM SOKSA-Realgymnasium, wo ich im März 1957 das Abitur mit gutem Erfolg bestanden habe. Im Juni 1957 begann ich mit dem Studium der Biologie an der CHULALONGKORN-Universität in Bangkok und erhielt im Juni 1962 den "BACHELOR DEGREE of SCIENCE".

Im März 1964 habe ich den "MASTER DEGREE of SCIENCE" an der MAHIDOL-Universität in Bangkok erworben mit der wissenschaftlichen Arbeit "The Development of the Periotic Space of Internal Ear of White Rat". Von 1964 bis 1969 war ich als Dozent am Anatomischen Institut der CHIENG MAI-Universität tätig und bin auch weiterhin dort beschäftigt. Zur Zeit bin ich von der CHIENG MAI-Universität beurlaubt und seit dem Sommersemester 1971 im Fachbereich Biologie der FREIEN Universität Berlin immatrikuliert.

S. Sethavanich.

Druck:

Der Präsident der Freien Universität Berlin
- Universitätsdruckerei -

1 Berlin 41, Kelchstraße 31

